Aus der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Parodontologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Schulte
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

TOXIZITÄTSSTEIGERUNG DER LOKALANAESTHETIKA XYLOCAIN®-EPINEPHRIN UND XYLONEST®-OCTAPRESSIN® DURCH PRÄMEDIKATION VON DIAZEPAM (VALIUM®)

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Wolfgang Wünsche
aus
Braunau am Inn

1979

Aus der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Parodontologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Schulte
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

TOXIZITÄTSSTEIGERUNG DER LOKALANAESTHETIKA XYLOCAIN®-EPINEPHRIN UND XYLONEST®-OCTAPRESSIN® DURCH PRÄMEDIKATION VON DIAZEPAM (VALIUM®)

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Wolfgang Wünsche
aus
Braunau am Inn

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

Berichterstatter: Professor Dr. H. Wörner

(Professor Dr. W. Schulte)

FOTODRUCK H. RESCH · Georgstr. 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATUR	3
	1 Die Lokalanaesthesie	3
	1.1 Die anaesthesierende Substanz	3
	1.1.1 Wirkungsweise	3
	1.1.2 Nebenwirkung, Toxizität und Zwischenfälle	4
	1.2 Vasokonstringierende Substanz	7
	1.2.1 Wirkungsweise und Einfluß auf die Toxizität des Lokalanaesthetikums	8
	1.3 Lösungsmittel und Zusätze	1o
	2 Prämedikation	11
	2.1 Grund für die Prämedikation	11
	2.2 Pharmakologische Substanz	12
	2.2.1 Wirkungen	13
III.	PROBLEMSTELLUNG	16
IV.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	19
	1 Methodik	19
	1.1 Vorversuche	19
	1.2 Hauptversuche	19
	1.3 Methoden der LD_{50}-Bestimmung	2o
	1.4 Methodik der Injektion	21
	2 Material	23
	2.1 Lokalanaesthetika	23
	2.2 Graphische Darstellung	23
	2.3 DIAZEPAM (VALIUM^{R})	24
	2.4 Tuberkulinspritze	25
	2.5 Hämiltonspritze	25
	2.6 Kanülen	26
	2.7 Waage	26
	2.8 Versuchskäfige	26

Seite

3 Untersuchungsgut 26
4 Praktische Versuchsdurchführung 27

V. ERGEBNISSE 31
1 Beobachtete Intoxikationserscheinungen 31

2 Ordnen des Materials 32
2.1 Tabellarische Zusammenstellung 32
2.2 Graphische Darstellung 35

3 Mathematische Auswertung der Versuchsdaten 39
3.1 Die LD_{50} 39
3.3.1 Berechnung der LD_{50}-Werte 39
3.2 Toxizitätsaussagen 48

4 Probit-Analyse 5o

VI. DISKUSSION
1 Fehlerquellen und Fehlergrenzen 54
1.1 Methode 54
1.2 Versuchsbedingungen 54

2 Interpretation der Ergebnisse 55
2.1 Präparate im Vergleich 55
2.2 Literaturvergleich 57

VII. ZUSAMMENFASSUNG 62
VIII. LITERATURVERZEICHNIS 64
IX. ANHANG 73
X. SCHLUSSWORT 1o2

I. EINLEITUNG

Die Herabsetzung bzw. Ausschaltung der Schmerzempfindung war und ist ein erwünschtes Ziel bei jeder zahnärztlichen Behandlung. Dazu stehen dem Behandler heute verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Die ausgedehnte psychische Führung bedingt in leichten Fällen zwar eine Herabsetzung der Schmerzempfindung, muß aber den Möglichkeiten der echten Schmerzausschaltung häufig weichen. Hier muß grundsätzlich zwischen Verfahren, die dem Fachanaesthesisten vorbehalten sind, und Methoden, die der Zahnarzt selber anwenden kann, unterschieden werden. Zu ersterem gehört die Narkose, die mit dem Verlust des Bewußtseins verbunden ist. In angelsächsischen Ländern häufiger durchgeführt, verliert sie bei uns unter praktischen Bedingungen an Bedeutung, da oft weder die Anwesenheit eines Fachanaesthesisten noch die stationäre Aufnahme möglich sind. Eine Schmerzausschaltung ohne Bewußtseinsausschaltung ist die Lachgasanalgesie. Doch auch diese Methode der zentralen Schmerzausschaltung steht mit Nachteilen, wie aufwendige psychologische Vorbereitung, notwendiger Nahrungskarenz, um Erbrechen zu vermeiden, und oft störender Vagusreflexe nicht in der richtigen Relation, um jeden zahnärztlichen Eingriff schmerzfrei zu gestalten. Sie muß längeren bzw. chirurgischen Eingriffen oder der Behandlung von unkooperativen Patienten vorbehalten bleiben.

In der zahnärztlichen Praxis liegt der eindeutige Vorrang der Schmerzausschaltung heute bei der Lokalanaesthesie.

Sie ist in der Regel immer und leicht durchzuführen, und es können alle wesentlichen Eingriffe vorgenommen werden. Die gewünschte Reizleitungsunterbrechung der sensiblen Nervenfasern ist jedoch nur gewährleistet, wenn am Injektionsort eine genügend hohe Konzentration des Lokalanaesthetikums erreicht wird. Gerade die Lokalanaesthesie im Mundhöhlen- und Kieferbereich macht wegen der stärkeren Durchblutung und der erforderlichen Knochendurchdringung höhere Konzentrationen

notwendig als in den meisten anderen Regionen. Damit verbunden sind immer wieder Zwischenfälle. Um die Lokalanaesthesie sicherer zu machen und um eine bessere Wirkung zu erzielen, wird die Möglichkeit der Prämedikation auch in der Zahnarztpraxis immer häufiger herangezogen. Hierzu gibt es jedoch noch unterschiedliche Meinungen und Versuchsergebnisse.

Um die immer wieder aufgeworfene Frage, ob durch eine etwaige Kombinations- oder Additionswirkung bei Prämedikation die Toxizität des Lokalanaesthetikums erhöht wird, klären zu können, soll vorliegende Untersuchung an den Medikamentenkombinationen

XYLOCAIN^{R}- 2 % - EPINEPHRIN - 1,25 mg% und DIAZEPAM (VALIUM^{R})

sowie

XYLONEST^{R}- 3 % - OCTAPRESSIN^{R}- 0,33 mg% und DIAZEPAM (VALIUM^{R})

dienen.

II. LITERATUR

1 Die Lokalanaesthesie

Die Literatur zur Lokalanaesthesie ist heute nahezu unübersehbar geworden. Sie wird nachfolgend nur insoweit berücksichtigt, als sie für die gegebene Fragestellung bedeutsam ist.

An Lokalanaesthetika für die zahnärztliche Praxis, d.h. für konservierende und prothetische Arbeiten (Kavitäten- und Kronenstumpfpräparationen, Vitalexstirpation, Vitalamputation usw.) sowie für chirurgische Eingriffe werden heute von verschiedenen Herstellern eine Vielzahl von Präparaten angeboten, die den Forderungen nach hinreichender Anaesthesietiefe, kurzer Latenzzeit, entsprechender Wirkungsdauer, Verträglichkeit etc. entsprechen.

1.1 Die anaesthesierende Substanz

1.1.1 Wirkungsweise

Bei den meisten heute gebräuchlichen Lokalanaesthetika handelt es sich um Substanzen vom Anilidtyp. Die eigentliche anaesthetische Wirkung beruht auf der freien Base des Lokalanaesthetikums. Die nervöse Reizleitung beruht auf einer sich entlang der Nerven fortpflanzenden Änderung des Membranpotentials, des Aktionspotentials. Studien an künstlichen Modellmembranen machen derzeit folgende Theorie für die Wirkung der Lokalanaesthetika für die wahrscheinlichste:

"Die Membranoberfläche ist reich an sauren Phosphorlipiden. An die Phosphorlipiden sind Calciumionen gebunden; werden diese nun bei einer Depolarisation vorübergehend aus der Bindung entfernt, so kommt es zu einer rapiden Erhöhung der

Membranpermeabilität für Na^+, und das Aktionspotential setzt ein. Man nimmt an, daß die Lokalanaesthetika in kationischer Form die Ca^{++}-Ionen aus der Phosphorlipidbindung verdrängen, sich aber im Gegensatz zu jenen durch eine leichte Depolarisation nicht verdrängen lassen, so daß - bildlich gesprochen - die Kanäle für den Na-Einstrom nicht freigegeben werden und das Aktionspotential nicht stattfinden kann", zitiert nach AUBERGER (4).

Es handelt sich also um Depolarisationsblocker.

1.1.2 Nebenwirkungen, Toxizität und Zwischenfälle

Von praktischer Bedeutung ist dabei, daß sich die Wirkung der Lokalanaesthetika nicht auf den Nerv beschränkt, sondern daß sie ebenso alle exzitablen Strukturen, wie den glatten Gefäßmuskel, das Myokard und die Ganglienzellen des Großhirns beeinflussen, sofern diese in ausreichender Konzentration erreicht werden (AUBERGER (4)). Die besondere Affinität zum Zentralnervensystem erklärt sich durch die gute Lipoidlöslichkeit der Lokalanaesthetika als freie Basen und den hohen Lipidgehalt des Gehirns (KRÖNING (32)).

Eine intravenöse Injektion mit dem radioaktiv markierten Lokalanaesthetikum XYLONEST^R - 3 % - OCTAPRESSIN zeigt nach 3o Sekunden eine 3 bis 4fach höhere Konzentration im Großhirn, Kleinhirn und Medulla oblongata als im Blutplasma (LÜLLMANN (39)). Eine wirksame hohe Konzentration kann nur über den Blutkreislauf herangeschafft werden. Ausschlaggebend ist also die Blutplasmakonzentration. Für das Erreichen einer solchen hohen Blutplasmakonzentration ist nicht allein die verabreichte Dosis entscheidend (KRÜGER (33)). Sie entsteht abhängig von der Anflutungsgeschwindigkeit, auf die wiederum mehrere Faktoren Einfluß nehmen. Zu hohe Konzentration ist möglich durch absolute Überdosierung (Menge und Toxizität des Präparates), relative Überdosierung (intravasale Injektion, beschleunigte Resorption) und andere Faktoren

(Injektionsgeschwindigkeit, psychische Ausgangslage)(HERRMANN (24)). Die Vielzahl der Faktoren bestätigt die Ansicht KRÜGERS (33) und läßt den Schluß zu, daß es keinen exakten Schwellenwert für das Einzelindividuum und keine exakte Grenzdosis für die verschiedenen Lokalanaesthetika geben kann.

Neben der allgemeinen Regel: So viel wie nötig, so wenig als möglich (AUBERGER (4)) gibt es zahlreiche Dosierrichtlinen nach NOLTE und OHEMIG (43), KRÜGER (33).

SCHUCHARDT und SCHÖN (64) behaupten nach Untersuchungen über die Funktion isolierter Zellgruppen unter Novocain-Einwirkung, daß keinerlei Anhalt für eine Beeinträchtigung der physiologischen Vorgänge festzustellen war. Nach ihrer Meinung verursacht Novocain bis zu einer Konzentration von 1o % keinerlei Nebenwirkung im Gewebe. Daß überhaupt Vergiftungserscheinungen nach Lokalanaesthesiegabe beobachtet werden, zeigt eindrucksvoll ein Selbstversuch von Liebl, beschrieben nach BRAUN und LÄWEN (8):

Liebl spritzte sich o,75 ccm einer 1o%igen Novocainlösung unter die Haut. Er bemerkte nach 5 Minuten im ganzen Körper ein Wärmegefühl mit leichter Übelkeit und Brechreiz sowie allgemeine Unruhe. Außerdem traten Taubheit im linken Ohr, Akkomodationsschwierigkeiten mit Doppelbildern und stechender Kopfschmerz auf. Nach einer halben Stunde kehrte das normale Wohlbefinden wieder zurück.

Auch HARNISCH und HATTEMER (23) beobachteten bei Versuchen mit Mäusen Lähmungen und teilweise heftige Krämpfe. Grund dafür ist die absolute oder relative Überdosierung.

HERRMANN (23) bezeichnet mit absoluter Überdosierung das Eintreten toxischer Blutplasmakonzentrationen aufgrund von Nichtbeachtung der Maximaldosis. Eine relative Überdosierung entsteht nach HERRMANN (24), wenn eine geringere Injektionsmenge bei dem Patienten auch schon zu einer sicheren

Schmerzausschaltung geführt hätte oder wenn die zu hohe Blutplasmakonzentration durch zufällige intravasale Injektion entstanden ist.

Die zufällige intravasale Injektion dürfte die häufigste Ursache der Intoxikation sein. Nach PFEIFER, ROST und SCHIJATSCHKY (49) ist bei der Mandibularis- und Tuberanaesthesie mit 3 - 11 % mit einer Punktion eines Blutgefäßes zu rechnen. Außerdem geht eine Steigerung der Toxizität mit der Erhöhung der Konzentration des Lokalanaesthetikums einher.

FINSTERER (14) beschreibt, daß die Höchstdosis der Lokalanaesthetika mit dem Quadrat ihrer Konzentration in der Lösung abnehmen soll. Das würde bedeuten:

Die Höchstdosis von 5oo mg wird mit 5o ml einer 1%igen Lösung erreicht. Bei einer 2%igen Lösung wird die Höchstdosis, jetzt 125 mg, bereits mit 6,25 ml, mit einer 3%igen Lösung mit 2 ml erreicht.

Bei einer 3%igen Lösung kommt man also auch in der Zahnheilkunde rasch in den Bereich der Maximaldosis. Bei Kindern steigt die Gefahr einer Intoxikation beträchtlich. Zur Erzielung einer ausreichenden Wirkung wird bei Kindern fast die gleiche Menge benötigt wie bei Erwachsenen. Die zulässige Grenzdosis liegt jedoch bedeutend niedriger. So kann man bei einem 2o kg schweren Kind von einer 2%igen Lidocain-Lösung nur noch 2,9ml injizieren. Bei höher konzentrierten Lösungen beträgt die Grenzdosis 1,45 ml (KRÜGER (33)). Es gilt heute als gesichert, daß akute zentrale Vergiftungserscheinungen auf einer zu schnellen Aufnahme des Lokalanaesthetikums in die Blutbahn beruhen (WÖRNER (76)).Bei Beachtung der Maximaldosis und richtiger Injektion verhindert dies in erster Linie der Vasokonstriktorzusatz. Das Auftreten von Allergien kann in diesem Zusammenhang unberücksichtigt bleiben, da sie nur zu maximal 1 % an den Intoxikationen beobachtet werden (FINSTERER (14)).

1.2 Vasokonstringierende Substanz

Um die Resorptionsgeschwindigkeit in das injizierte Gewebe und den Abtransport durch die Blutbahn zu verringern, ist den Lokalanaesthetika ein Vasokonstriktor beigefügt. Allgemein finden heute hauptsächlich drei verschiedene Vaskonstriktorzusätze Verwendung: Adrenalin, Noradrenalin und Octapressin.

Adrenalin, ein Hormon des Nebennierenmarks, ist der Wirkstoff des Sympatikus und schon in geringer Konzentration sehr wirksam auf Kreislauf und Herz.

Noradrenalin ist ebenfalls ein Hormon des Nebennierenmarks und Überträgerstoff des Sympatikus. Charakteristisch ist, daß sich die starke gefäßverengende Wirkung, im Gegensatz zum Adrenalin mit Ausnahme der Koronargefäße, die erweitert werden, auf sämtliche Gefäßgebiete erstreckt und daher zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes mit entsprechendem Blutdruckanstieg führt. Die Herzfrequenz wird dabei im Gegensatz zum Adrenalin durch den starken Blutdruckanstieg über die Karotissinusrezeptoren verlangsamt (ZETKIN (79)).

Octapressin ist ein synthetisches Hypophysenhinterlappenhormon vom Typ Vasopressin. Es hat eine selektive Wirkung auf den Kreislauf, seine blutdrucksteigernde Wirkung ist geringer als der entsprechende Adrenalineffekt (ASTRA (1)).

Kontraindiziert ist die Verwendung eines Vaskonstriktorzusatzes bei Hypertonie, Herzmuskelschäden, postinfektiösen Erschöpfungszuständen, Diabetes mellitus und Thyreotoxikose (SCHULTE (65)).

1.2.1 Wirkungsweise und Einfluß auf die Toxizität des Lokalanaesthetikums

Die im vorhergehenden Abschnitt erwähnten Vergiftungserscheinungen, die auf das Lokalanaesthetikum zurückgehen, sind jedoch sehr viel seltener als Kreislaufzwischenfälle (WÖRNER (76)).

Auf den Kreislauf wirken aber gerade die verwendeten Vasokonstriktor-Zusätze, wie Adrenalin, über einen erhöhten Sympatikotonus. In synthetischer Form sind diese Vaskonstrigentien unter Epinephrin, Adnephrin, Adrenal, Adrine, Bernarenin, Epiphrin, Hypernephrin, Nephridin, Renaleptine, Scurenaline, Supradin, Supranephrin, Suprarenin, Sympathin oder Vasodrin auf dem Markt. Sie verursachen alle über den Sympatikotonus eine Beschleunigung der Herzaktion, die zu einem Blutvolumenhochdruck führt (KILLIAN (3o)).

Für die Stärke der Reaktion ist die in den Blutkreislauf resorbierte Menge und damit die Injektionsdosis ausschlaggebend. In unseren handelsüblichen Lokalanaesthetika sind Konzentrationen von 1:8o ooo bis 1:3oo ooo üblich. Geht man von 1:1oo ooo in einem Beispiel aus, so wäre dies ein Adrenalinzusatz zur Anaesthesielösung von 5mg% = 5o γ pro Kubikzentimeter. Bei einer Injektion von 5 Kubikzentimeter dieser Lokalanaesthesielösung würden also 25o γ Adrenalin verabreicht. Da bei einem Erwachsenen 6o - 7o γ Adrenalin zur Erhöhung des Sympatikotonus genügen, ist es durchaus denkbar, daß 25o γ Adrenalin eine größere Auswirkung auf den Kreislauf haben. Bei beschleunigter Herzaktion und Blutvolumenhochdruck ist interessant, daß der Herzmuskel summarisch schlechter mit Sauerstoff versorgt wird (ADLER und URI (3)).

Außerdem erfolgt als Gegenregulation auf den Bluthochdruck über die Pressorezeptoren im Carotissinus und den Nervus vagus eine Blutdrucksenkung (SCHMIDT und THEWS (61)).

Von einigen Autoren wird dieser Effekt als Inversion des Adrenalins bezeichnet (GORDONOFF, STEUBE, SACHS, BERNSMEILER nach KILLIAN (18)). Von einer "parasympatikotonen Lage" spricht SCHULTE (65), die durch Versacken der Hauptblutmenge im Gefäßgebiet des Nervus splanchnikus zu Ohnmacht und Kollaps führt. Bei kranken oder geschädigten Herzen kann sogar ein plötzliches Herzversagen die Folge sein (SOEHRING (54)).

MATHIS (4o) nennt als Vergiftungserscheinungen durch Adrenalin Blässe des Gesichts, im Unterschied zur Lokalanaesthetikavergiftung jedoch Herzklopfen, paroxymale Blutdrucksteigerung, Gefäßpalpitationen, Gänsehaut und Frösteln.

ADLER, URI, MÜHLEMANN und PORTMANN (42) halten das Adrenalin für die Hauptursache bei Anaesthesiezwischenfällen. Dem im direkten Zusammenhang stehenden, gesteigerten Sympatikotonus messen auch FREITAG (15), OSSWALD und MIELER (44) sowie WEISS, SCHMID, ZICHA und SÜSS, G. und SÜSS, E. (74) die entscheidende Bedeutung für die Provokation von Herzkreislaufkomplikationen im Verlauf der Lokalanaesthesie zu (ESSER (11)).

BRISSE (11) und TETSCH (12) schreiben: Ursache der unter einer Lokalanaesthesie auftretenden Komplikationen ist in erster Linie eine endogene Katecholaminausschüttung. Diese vermehrte Katecholaminausschüttung aus den sympatischen Nervenendigungen verschiedener Organe und dem Nebennierenmark geht auf einen gesteigerten Sympathikotonus zurück, der durch den erhöhten Blutplasmaspiegel an Adrenalin verursacht wird.

Hinzu kommen die Beobachtungen von ADLER und KOSCAR (2), daß eine initiale Blutdrucksenkung bei anfänglicher Resorption geringster Adrenalinmengen durch die Lokalanaesthesie verstärt werden. Dabei kommt es nach SONNABEND und Mitarb. (55) nicht zu einer Addition, sondern zu einer maximalen Potenzierung der Wirkungen, verursacht durch die Fähigkeit

der Lokalanaesthetika den Organismus für Adrenalin zu sensibilisieren.

Die Wirkung des zugesetzten Adreanlins ist jedoch präparatabhängig. Nach KILLIAN (33) gilt für folgende Präparate eine toxizitätssteigernde Wirkung.

Cocain	+ Adrenalin ergibt eine Steigerung um	24o%
Novocain	+ Adrenalin ergibt eine Steigerung um 12o -	13o%
Pantocain	+ Adrenalin ergibt eine Steigerung um	1oo%
Tutocain	+ Adrenalin ergibt eine Steigerung um	1oo%
Nupercain	+ Adrenalin ergibt eine Steigerung um	4oo%

Das bedeutet, daß die psychische Ausgangslage des Patienten mit angstbedingter starker körpereigener Adrenalinausschüttung vor zahnärztlichen Eingriffen eine bedeutende Rolle spielt. Die psychische Ausgangslage des Patienten zählt auch zu den wichtigsten Faktoren der Auslösung einer Intoxikation durch Lokalanaesthetika, die HERRMANN (24) mit Hinweisen zu deren Vermeidung angibt.

1.3 Lösungsmittel und Zusätze

Die Lokalanaesthetika liegen in wässriger Lösung mit einem gewebefreundlichen pH-Wert vor. Dies läßt sich durch Zugabe von Pufferlösung nur teilweise erreichen, da die Vasokonstriktorzusätze zur Haltbarkeit ein saures Milieu benötigen. Doch auch ein pH kleiner als 7 hat sich allgemein als gut verträglich erwiesen, da vom Patienten nur ein leichtes Brennen nach Einstich der Kanüle verspürt wird.

Der Zusatz von Salzen K_2SO_4, $NaHCO_3$, $MgSO_4$, HCl dient zur Verbesserung der biologischen und analgetischen Wirksamkeit durch Einstellen einer Isojonie (AUBERGER (4)).

Allgemein darf man davon ausgehen, daß man mit 4ml eines Lokalanaesthetikums für alle zahnmedizinischen Zwecke auskommt.

Wie die Erfahrung zeigt, treten aber auch bei diesen Dosierungen Nebenwirkungen und Zwischenfälle auf. Um diese zu verhindern, wurde vorgeschlagen, die Patienten zu prämedizieren.

2 Prämedikation

2.1 Grund für die Prämedikation

Die Angst, mit der die Patienten einem zahnärztlichen Eingriff entgegensehen, geht nach Mitteilung der Fachliteratur soweit, daß sie buchstäblich gestorben sind (LORBER (38)).

LORBER (38) berichtet von einem Patienten, der noch vor der Lokalanaesthesie an einem therapeutisch nicht mehr reversiblen Herzstillstand im Behandlungsstuhl starb.

STRITZINGER (6o) nennt in Berlin zwei weitere Fälle von plötzlichem Tod noch vor der Behandlung.

Die Zahl der überängstigten Patienten ist in letzter Zeit stark gestiegen. Bedingt ist dies durch die sogenannten negativen Streßfaktoren, wie z.B. zunehmende Alltagshetze, Leistungsdruck, Reizüberflutung, wie auch durch selbstgemachte schmerzgebundene Erfahrungen während der Behandlung (KHATIR (27)).

Wie toxisch sich die mit der Angst verbundene endogene Adrenalinausschüttung auswirken kann, wurde im vorangegangenen schon erwähnt. Schmerz und Angst sind in erster Linie psychische Phänomene (KHATIR (27).

Eine psychische Dämpfung mit Abnahme der Angst wird z.B. von KACLOVA und NESNEDALOWA (26), TRIADAN, ZBINDEN und RÖTTIG (71) routinemäßig vor jedem Behandlungsversuch behandlungsunwilliger Kinder vorgenommen (LORBER (38)).

Untersuchungen von ESSER, BRISSE, ISERLOH (11) zeigen, daß durch Sedierung und Analgesie die Adrenalinfreisetzung, der weitere Anstieg des leicht erhöhten Noradrenalinspiegels sowie die Erhöhung der Plasmawerte an nicht veresterten Fettsäuren verhindert werden. "Daraus kann geschlossen werden, daß die Analgosedierung den zusätzlichen Streß der Operation entscheidend mindert" (ESSER (11).

2.2 Pharmakologische Substanzen

Um dämpfend auf die Psyche des Menschen einzuwirken, steht neben der verbalen psychologischen Führung die medikamentöse Vorbereitung. Hierbei stehen Medikamente aus den verschiedensten pharmakologischen Substanzengruppen bereit: Barbiturate, Analgetica, Parasympathicolytica, Phenothiazine, Tranquilizer, Neuroleptica. Die Vielzahl der auf dem Markt befindlichen Präparate aus den verschiedenen pharmakologischen Substanzengruppen verlangt vom behandelnden Arzt eine Selektion nach den speziellen Forderungen an die für seinen Eingriff notwendige Prämedikation. Allgemeine Forderungen an das Medikament im Sinne der Prämedikation sind: den Patienten psychisch zu dämpfen, einen gewissen Grad an Analgesie herbeizuführen, störende Reflexe während des Eingriffs auszuschalten, unangenehme Nebenwirkungen von Narkotika (Sekretionssteigerung usw.) abzuschwächen, eine antihistaminische und antiemetische Wirkung zu erreichen (FREY und Mitarb. (16)).

So muß man aus Kenntnis der verschiedenen Substanzen, unter Berücksichtigung der Psyche und körperlichen Voraussetzungen, sowie des erwünschten Effekts, das geeignete Pharmakon auswählen.

Für zahnärztliche Belange werden empfohlen:

1. DIAZEPAM (VALIUM^{R}) 5 oder 10mg 1/2 Stunde vor Behandlungsbeginn (KHATIR (27)).

2. Ein Beta-Rezeptorenblocker als Prämedikation oder als Bestandteil einer Anaesthesielösung, zur Verhinderung einer sympatikotonen Reaktion (TETSCH, BRISSE, EISMANN (71)).

3. Die Analgosedierung, eine kombinierte Anwendung eines Analgetikums und eines Psychopharmakons.
Fortral^{R} o,4 mg/kg, Valium^{R} o,15 mg/kg
Wegen der Inkompatibilität der beiden Substanzen dürfen sie nicht als "Mischspritze" verwendet werden (ESSER, BRISSE, ISERLOH (11)).

2.2.1 Wirkungen

Die Gruppe der Tranquilizer, zu der DIAZEPAM (VALIUM^{R}) zählt, ist gekennzeichnet durch Erzeugung einer Beruhigung ohne Beeinträchtigung der Bewußtseinslage. Dies ist für die Verwendung in der zahnärztlichen Praxis von ausschlaggebender Bedeutung, da ja der Patient auch nach medikamentöser Vorbehandlung kooperativ bleiben sollte.

ESSER (12) gibt an, daß auch der unter DIAZEPAM (VALIUM^{R}) stark sedierte Patient bei sicher erhaltenen Schutzreflexen ansprechbar bleibt und kooperativ reagiert. Aus den Ergebnissen der pharmakologischen, biochemischen und toxikologischen Untersuchungen von RANDALL und Mitarb. (48) ergibt sich, daß DIAZEPAM (VALIUM^{R}) hauptsächlich am zentralen Nervensystem angreift. Hirnphysiologische Analysen ergeben eine spezielle Affinität von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) zum Hipocampus, dem Nucleus amygdalae und dem Septum. Diese zum limbischen System zählenden Strukturen des Zentralnervensystems erklären die klinische Wirksamkeit von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) bei Angstzuständen und anderen emotionellen Störungen. Das limbische System wird schon durch sehr niedrige Dosierungen beeinflußt, während corticale Zentren erst auf relativ hohe Dosen ansprechen.

Benzodiazepine zeichnen sich dadurch aus, daß die Sedation und die zur völligen Reaktionslosigkeit notwendigen Dosen nicht wie bei anderen Psychosedativa (Pentobarbital oder Meprobamat) sehr nahe beieinander liegen (BANZIGER (5)). Weiter hat DIAZEPAM (VALIUM^{R}) eine muskelrelaxierende Wirkung, die sich hauptsächlich durch eine Hemmung der spinalen Reflexe erklären läßt. Dies bedeutet eine Kontraindikation für Patienten mit Myasthenia gravis.

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) hat keinen direkten Einfluß auf das endokrine System (FREY und Mitarb. (16)).

Allgemein pharmakologische Untersuchungen haben ergeben, daß DIAZEPAM (VALIUM^{R}) eine deutlich analgetische Wirkung hat. Da dies aber erst im sedativen Dosenbereich der Fall ist, ist anzunehmen, daß diese Wirkung wenigstens teilweise durch Sedierung vorgetäuscht wird (FREY und Mitarb.(16)).

ESSER (12) berichtet von Eingriffen unter gesteigerter Dosierung, wie intraoralen Abszeßinzisionen und Extraktionen, ohne daß eine gleichzeitige Verwendung von Lokalanaesthetika notwendig gewesen wäre. Ausgedehnte Verträglichkeitsprüfungen an verschiedenen Tierarten ergaben keine Hinweise auf systematische Toxizität (STERNBACH (66)).

Wie ESSER (12) so weisen auch DALEN und Mitarb. (9) auf eine neben der Sedierung und der Minderung der psychisch emotionellen Anspannung nicht unerhebliche Einschränkung der Ventilation hin, die sich vornehmlich in einem stark reduzierten Atemzugvolumen manifestiert. Diese Atemdepression mit obstruktiver Ventilationsstörung, die auch vom Hersteller als Nebenwirkung angegeben wird, macht die Verwendung höherer Dosen nur dann möglich, wenn die Voraussetzung zur Intubation und Beatmung geben sind. ESSER (12) empfiehlt eine gleichzeitige O_2-Insufflation.

Blutgasanalytische Untersuchungen zeigen eine alveoläre

Hypoventilation mit steigender CO_2-Spannung (pCO_2) und Abfall des O_2-Partialdruckes (pO_2) (DALEN und Mitarb. (9)).

Infolge dieser kurzfristigen alveolären Hypoventilation treten Hypoxämie und CO_2-Rention im Sinne einer beginnenden respiratorischen Azidose auf.

Die klinisch eindrucksvolle Psychosedation mit DIAZEPAM (VALIUM^R) erfährt durch die auftretenden Erscheinungen, wie Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung und die atemdepressorische Wirkung, Einschränkungen in ihren Anwendungsmöglichkeiten. Die hypnotische Nachphase und die Störungen der statischen und dynamischen Koordination bedeuten für die ambulante Durchführung der Sedierung zusätzliche Probleme (TETSCH (1)).

ESSER und Mitarb. (11) beobachteten nach Psychosedation mit o,4mg/kg Fortral und o,2mg/kg DIAZEPAM (VALIUM^R) statt des Sedierungseffektes ausgeprägte Enthemmung, Exzitation, affektive Inkontinenz und Logorrhoe.

AUBERGER (4) kommt zu dem Schluß, entweder eine schwere sedierende Prämedikation unter Kombination verschiedener Präparate stationär vorzunehmen oder überhaupt von einer Prämedikation abzusehen. Für die Analgosedierung spricht, daß im Gegensatz zur Inhalationsnarkose ein vasokonstriktorhaltiges Lokalanaesthetikum verwendet werden kann (STÖCKER (68)).

Sicher ist in der Analog-Sedierung eine Methode zu sehen, welche die weite Spanne zwischen der Allgemeinnarkose und der reinen Lokalanaesthesie schließen kann (ESSER und Mitarb. (11)).

III. PROBLEMSTELLUNG

Der injizierten Menge des Lokalanaesthetikums bei zahnärztlichen Eingriffen - nur in Ausnahmefällen werden mehr als 1oml der üblichen 2%igen Lösung appliziert - kommt als Auslösungsfaktor der Intoxikationserscheinungen nur untergeordnete Bedeutung zu. Zu diesem Schluß kommt KRÖNING (32) in seiner Dissertation, in der er zur Klärung offener Fragen hinsichtlich des Intoxikationszwischenfalles im Jahre 1971 fünfhundert Berliner Zahnärzte befragte. Auch die Art des verwendeten Lokalanaesthetikums soll offenbar keine wesentliche Rolle spielen für die Häufigkeit der Intoxikation (KRÖNING (32)).

STRITZINGER (69) konnte innerhalb von 15 Jahren (195o - 1965) in West-Berlin vier Todesfälle durch Lokalanaesthesie, davon zwei bei zahnärztlichen Eingriffen (Extraktion), erfassen. Nach Sektionsbefunden war in keinem dieser Fälle eine eindeutige Intoxikation durch Dosisüberschreitung festzustellen.

Insgesamt wird 1975 geschätzt, daß jährlich etwa 88 Todesfälle nach Lokalanaesthesie in der Bundesrepublik auftreten (HERRMANN (24)).

Durchschnittlich verabreicht ein Zahnarzt 1ooo Lokalanaesthesien pro Jahr.

Die Lokalanaesthetika mit ihren geringen vasokonstriktorischen Zusätzen können - wie sich gezeigt hat - nicht allein für diese Zwischenfälle verantwortlich gemacht werden. Viele Autoren verweisen in diesem Zusammenhang mit HERRMANN (24) auf andere auslösende Faktoren, die, von einer falschen Applikation abgesehen, vom vegetativen Nervensystem und den davon abhängigen Komponenten ausgehen. Die psychische Ausgangslage spielt dabei eine bedeutende Rolle. Des-

halb wird in letzter Zeit die Analgo-Sedierung als eine neue Methode der Schmerzbekämpfung mit gleichzeitiger Psychosedierung immer häufiger angewandt; nicht zuletzt deshalb, weil eine andere psychische Führung des Patienten oft viel zu zeitaufwendig ist.

Einer kontrollierten sedierenden Prämedikation in Kombination mit Atropin (AUBERGER (4)) oder O_2-Insufflation und Intubationsmöglichkeit (ESSER und Mitarb. (11)), stehen bei Beachtung der Begleiterscheinungen nur geringe Nachteile gegenüber. Die Selbsttherapie mit sedierenden Präparaten, weit verbreitet DIAZEPAM (VALIUM^R), nimmt jedoch ohne Kenntnis des behandelnden Arztes immer stärker zu. Außerdem ist bei oraler Medikation die Resorptionsrate und die dadurch bedingte Schwankung des Wirkungsgrades schwer abzuschätzen (PODLESCH (47)).

Das Committee on Saftety of Drugs berichtet 1972 über die kardiovaskulären Reaktionen auf die Präparate XYLESTESIN^R bzw. HOSTACAIN^R jeweils mit Noradrenalinzusatz, daß in 12 Fällen die Patienten nach erfolgter Injektion über heftige Kopfschmerzen klagten, daß drei Patienten das Bewußtsein verloren und ein Patient gestorben ist. Für diese Komplikationen wurde die Tatsache, daß die Mehrzahl dieser Patienten Tranquilizer genommen hatte, verantwortlich gemacht (BOAKES (7)).

Auf Grund dieser und noch anderer Untersuchungen sah sich die Firma Astra veranlaßt, ihr Lokalanaesthetikum XYLOCAIN mit Norepinephrin aus dem Handel zu ziehen.

Auch in der Tübinger Klinik sind in den letzten Jahren vier Fälle aufgetreten, in denen es nach Lokalanaesthesie mit Noradrenalinzusatz zu heftigen Kopfschmerzen und Vernichtungsgefühl gekommen war (WÖRNER - mdl. Mittlg.). Tranquilizer waren hier jedoch nicht im Spiel.

Ist auch die Wirkung der einzelnen Lokalanaesthetika und des DIAZEPAM (VALIUM^{R}) bekannt, so stellt sich bei weiterer Gabe von Sedativa und Lokalanaesthetikum die Frage, ob in Kombination eine additive oder andere Wirkung auftritt.

In den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen sollten im einzelnen nachstehende Fragen abgeklärt werden.

1. a) Wie groß ist die LD_{50} von XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% bzw. XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%?

1. b) Entspricht diese Dosis den in der Literatur angegebenen Werten?

2. Ändert sich die Toxizitätsgrenze von XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% bzw. XYLONEST^{R}- 3% -OCTAPRESSIN - o,33 mg% durch Prämedikation mit DIAZEPAM (VALIUM^{R})?

3. Haben die vorliegenden Untersuchungen einen Aussagewert für die tägliche Praxis?

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1 Methodik

1.1 Vorversuche

Um eine Aussage über etwaige Toxizitätssteigerungen unter Prämedikation machen zu können, gilt es, die Verhaltensweise des Versuchsgutes bei Injektion ohne Prämedikation zu kennen. Zu diesem Zweck wurde den Versuchstieren das reine Lokalanaesthetikum aus marktüblichen und in der Klinik Verwendung findenden Ampullen injiziert. Ebenso wurde mit dem gewählten Tranquilizer DIAZEPAM (VALIUM^{R}) verfahren. Die injizierte Dosis sollte so bemessen sein, daß zunächst bei allen verwendeten Präparaten keine Toxizitätserscheinungen auftreten. Eine anschließende Dosissteigerung sollte zu Letalitätsfällen der Versuchstiere führen, bis hin zur vollständigen Sterblichkeit aller injizierten Tiere. Eine eindeutige Bezugsgröße, die LD_{50}, zu deren Bestimmung verschiedene Methoden vorliegen (siehe IV. 1.3), läßt einen Vergleich zu den Ergebnissen der nachfolgenden Hauptversuche zu.

1.2 Hauptversuche

Als Hauptversuche werden die Versuche bezeichnet, bei denen Beobachtungen unter Prämedikation mit anschließender Gabe des entsprechenden Lokalanaesthetikums gemacht wurde. Die gleiche Anzahl von Versuchstieren wird mit jeweils der gleichen Dosis an Prämedikationslösung injiziert. Daraufhin werden die Dosen des Lokalanaesthetikums in ansteigender Folge nachinjiziert. Die Dosisgrößen sollten sich auf die in den Vorversuchen gemachten Erfahrungen und Letalitätswerte beziehen. Eine sich anschließende LD_{50}-Bestimmung erlaubt den direkten Vergleich zu den Ergebnissen der Vorversuche.

1.3 Methoden der LD_{50}-Bestimmung

In den vorliegenden Versuchen geht es um eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nach dem Prinzip der Alles- oder Nichts-Reaktion. Die Wirkung wird, da sie nicht graduell abstufbar ist, gezählt. Sie ist, in unserem Fall die Letalität, entweder eingetreten oder nicht eingetreten. Um einen Vergleich der Wirkungen unterschiedlicher Präparate zu ermöglichen, wählen wir eine Bezugsgröße. Die LD_{50} ist eine Größe, die die Aussage zuläßt, bei welcher Dosis die positiven und negativen Abweichungen dieselben sind; d.h., die Dosisgröße bei der ebensoviel Versuchstiere überleben wie zugrunde gehen. Für die Bestimmung der LD_{50} liegen graphische Methoden von J.T. LITCHFIELD (37) und F. WILCOXON (75) und rechnerische Methoden von BEHRENS, KÄRBER (6) sowie das Probitverfahren vor.

a) Verfahren nach KÄRBER (28)

Dabei liegt folgende Formel zugrunde:

$$LD_{50} = D_M - \frac{\text{Summe } (z \cdot d)}{n}$$

D_M = Dosis mortalis

z = halbe Summe der je bei zwei aufeinanderfolgenden Dosen reagierenden Tiere

d = Differenz der Zahlenwerte je zwei aufeinanderfolgender Dosen

n = Anzahl der Tiere je Gruppe

b) Verfahren nach BEHRENS (6)

Bei dem Verfahren nach BEHRENS werden je Dosis die beobachtete Sterblichkeit von 0 bis total und die abgeleitete Sterblichkeit ermittelt. Dabei geht BEHRENS (6) von folgender Überlegung aus:

"Wenn eine Maus bei einer niederen Dosis eingegangen ist, so wäre sie auch bei allen höheren Dosen, die untersucht würden, eingegangen; und umgekehrt, eine Maus, die eine hohe Dosis überlebte, hätte alle niedrigeren Dosen ebenfalls überlebt. Zählt man daher zu einer Gruppe alle Überlebenden, die höhere Dosen erhielten, und alle Toten, die niedrigere Dosen erhielten, dazu, so erhält man eine Zahl, die den Nenner eines Bruches darstellt, dessen Zähler die Zahl der Toten dieser Gruppe, vermehrt durch die Zahl der Toten, die niederen Dosen erhielten, bildet." (zit. nach L. THER (72)

Die beobachtete Sterblichkeit

$$= \frac{\text{tote Tiere einer Dosis}}{\text{injizierte Tiere dieser Dosis}}$$

Die abgeleitete Sterblichkeit

$$= \frac{\text{tote Tiere einer Dosis + tote Tiere niederer Dosen}}{\text{injizierte Tiere d. Dosis + höhere überleb. Tiere + niedr. tote Tiere}}$$

Ergibt sich bei der abgeleiteten Sterblichkeit ein Verhältnis von 1:2 wie z.B. 8:16 oder 6:12 etc., so stellt die zu dieser Sterblichkeit gehörende Dosis die LD_{50} dar.

Nach den unter a) und b) beschriebenen Verfahren nach KÄRBER (28) und BEHRENS (6) werden die notwendigen LD_{50}-Werte berechnet. Abschließend erfolgt eine Kontrolle mittels der Probitanalyse, wozu eine Rechenanlage notwendig ist.

1.4 Methodik der Injektion

Die intraperitoneale Injektion ist eine Applikationsform, die meist an Kleintieren (Maus) Verwendung findet (THER (72)). Dabei wird das Versuchstier in Rückenlage mit dem Kopf leicht nach unten gelagert. Zur Injektion sollte eine stumpfe dicke Kanüle benutzt werden, um die Därme, die in den

oberen Teil der Bauchhöhle fallen, nicht zu verletzen. Diese Methode erweist sich bei den kleinen Versuchstieren (19 - 23 g) als sorgfältig durchführbar. Die Applikation der Präparate erfolgt stets langsam. Zur Methodik der rationalen Injektion sei folgendes vermerkt:

Als Dosisgröße werden mg/kg gewählt. Die auf das gering unterschiedliche Gewicht der Versuchstiere entfallende Injektionsmenge in ml wird vorher errechnet.

$$\text{ml} = \frac{\text{100mg entsprechende ml-Menge} \cdot \text{Dosis} \cdot \text{Gewicht}}{100 \cdot 1000}$$

Um nun die gewünschte Prämedikations- und Anaesthesiemenge gewichtsbezogen schnell injizieren zu können, wird eine Dosis-Umrechnungstabelle nach folgendem Beispiel erstellt:

Umrechnung der Dosis von mg/kg in zu injizierende ml, bezogen auf das tatsächliche Mausgewicht bei Versuchsbeginn.

mg/kg		100	120	140	160	...	...
≙ ml/kg	2%	5	6	7	8	...	...
≙ ml/kg	3%	3,3	4,0	4,67	5,33	...	...

Mausgewicht	ml
15 g	
16 g	
...	
...	

2 Material

2.1 Lokalanaesthetika

Zur Untersuchung kamen in dieser Arbeit die in der zahnärztlichen Praxis weitverbreiteten Lokalanaesthetika

a) XYLOCAIN^{R} - 2% - mit o,o125 mg EPINEPHRIN als Vasokonstriktor pro ml Injektionslösung (1:8o ooo)

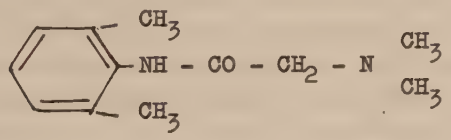
b) XYLONEST^{R} - 3% - mit o,o3 I.E. OCTAPRESSIN^{R} (Felypressin) als Vasokonstriktor pro ml Injektionslösung

Beide Präparate sind Anilidderivate und haben den gleichen Wirkungsmechanismus.

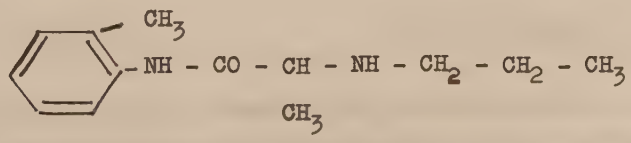
2.2 Graphische Darstellung

Ihre Verbindungen gehen von Nirvanin aus:

Lidocain (XYLOCAIN^{R})
= Diäthylamino - 2,6 dimetylazentanilid



Prilocain (XYLONEST^{R})
= - Prophylamino-propio-o-tolnidid-hydrochlorid



AUBERGER (4)

Der vasokonstringierende Zusatz unterscheidet sich in soweit, als EPINEPHRIN eine synthetische Form des Adrenalins darstellt, während OCTAPRESSIN^{R} ein synthetisches Hypophysenhinterlappenhormon vom Typ Vasopressin ist. OCTAPRESSIN^{R} hat eine selektive Wirkung auf den Kreislauf, seine blutdrucksteigernde Wirkung ist geringer als der entsprechende Adrenalineffekt (ASTRA (1)).

Weitere Informationen der Firma ASTRA (1) zu OCTAPRESSIN^{R} im Folgenden auszugsweise wiedergegeben:

Die lokale hämostatische Wirkung und der ischämische Effekt seien gut, wenn sie auch langsamer einsetzen und weniger ausgeprägt seien als bei Adrenalin und Noradrenalin. Auf die durch die Vasokonstriktion hervorgerufene Ischämie erfolgen weder Gewebshypoxie noch Zyanose, wie dies bei den Katecholaminen der Fall ist.

Narkosen mit halogenierten Kohlewasserstoffen und Cydopropan sensibilisieren das Myocard. Eine gleichzeitige lokale Anwendung von Katecholaminen könne daher Herzarrythmien auslösen. Dagegen lasse sich in Verbindung mit den genannten Narkosemitteln eine ergänzende Lokalanaesthesie mit OCTAPRESSIN^{R} (Felypressin) als vasokonstriktorischen Zusatz durchführen, ohne daß die Gefahr eines Kammerflimmerns bestehe.

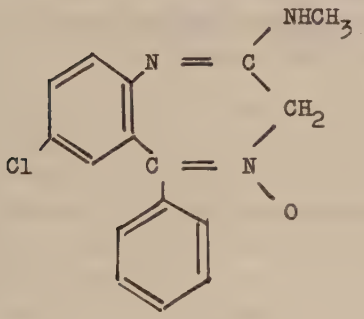
In Kombination mit einem Lokalanaesthetikum ergäbe eine niedrige Kombination von Felypressin eine starke Verlängerung der Anaesthesiewirkung.

2.3 DIAZEPAM (VALIUM^{R})

Als Prämedikationspräparat wurde DIAZEPAM (VALIUM^{R}) aus der pharmakologischen Substanzgruppe der Tranquilizer gewählt. Es lag in Form von VALIUM^{R}-Ampullen zu 2ml - 1omg vor. DIAZEPAM (VALIUM^{R}) gehört zu einer Reihe von Benzodiazepinderivaten, die durch STERNBACH und REEDER synthetisiert

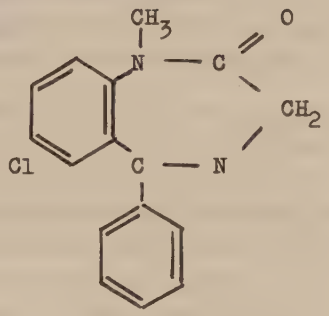
wurden. Das erste klinisch verwendbare Benzodiazepin war Librium (chemisch Chlordiazepoxyd). Die nahe Verwandtschaft von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) zu Librium läßt sich aus ihren chemischen Formeln leicht erkennen.

Chlordiazepoxyd (Librium)



7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd

DIAZEPAM (VALIUM^{R})



7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

2.4 Tuberkulinspritze

Bei dem verwendeten Typ der Tuberkulinspritze handelt es sich um eine Spritze mit Dosiereinrichtung, wodurch die wiederholte Gabe von kleinen Dosisgrößen exakt möglich ist. Anhand einer Rändelschraube wird der Kolbenhub und damit der Tubusinhalt genau eingestellt.

2.5 Hämiltonspritze

Die sehr kleinen Injektionsmengen der Lokalanaesthetika, die bei einer Dosis von 8omg/kg und 3%iger Lösung nurmehr o,o5ml betragen, wurden mit einer Hämiltonspritze, Type 725 CH, mit 25o verabreicht. Der "CH" - Chaney Adaptor - ist eine Volumendosiervorrichtung, die die wiederholte Gabe solcher

kleinsten Mengen exakt erlaubt.

2.6 Kanülen

Zur Hämiltonspritze fanden hypodermische Kanülen vom Typ KF 726 mit einem Innendurchmesser von o,254 mm und einer Länge von 51 mm Verwendung. Bei der Tuberkulinspritze dienten Einmalkanülen der Größe 14 zur Applikation.

2.7 Waage

Zur Feststellung des Mäusegewichts unmittelbar vor Versuchsbeginn diente eine Mikro-Waage.

2.8 Versuchskäfige

Während der Versuche und der Beobachtungen waren die Mäuse in Versuchstierkäfigen nach A. SPIEGEL (56) und R. GÖNNERT (17) (17) untergebracht, wie sie L. THER (72) beschreibt. Der Käfig besteht aus durchsichtigem Kunststoff (MAKROLON^{R}). Die Form gestattet Aufhängung nach dem Schubladenprinzip und getrennte Stapelung. Der Drahtdeckel weist Vertiefungen für Futter und Trinkgefäß auf. Als Trinkgefäß dient eine dickwandige Flasche, in deren abgerundetem Boden sich ein kleines Loch befindet (2 mm Durchmesser).

3 Untersuchungsgut

Versuchstiere waren NMRI Mäuse ausschließlich männlichen Geschlechts.

N = Navel
M = Medical
R = Research
I = Institute

Gezüchtet wurden diese Tiere von der Süddeutschen Versuchstierfarm GmbH & Co KG Tuttlingen unter sterilen Bedingungen. Die Lieferung erfolgte durch die Deutsche Bundesbahn in eigens dafür vorgesehenen Transportkäfigen. Bei der Ankunft im Labor lag das Versuchstiergewicht zwischen 19 - 23 g.

4 Praktische Versuchsdurchführung

Ort der Versuchsdurchführung waren die Laborräume des Anatomischen Institutes der Universität Tübingen und der dazugehörige Tierstall. Für alle Versuchstiere galten vor, während und nach den Versuchsdurchführungen gleiche Lebensbedingungen (Futter, Luftdruck und Temperatur). Jedes Tier wurde nur einmal verwendet. Nach Ankunft im Tierstall wurden die Versuchstiere zu einer Gewöhnungszeit von 24 Stunden zu je 1o Tieren in Vorbereitungskäfige gegeben. Diese Käfige wurden mit einem Etikett versehen, auf welchem der Ankunftstag und die Ankunftszeit vermerkt wurden. Nach Ablauf der 24 Stunden Gewöhnungszeit wurde das genaue Gewicht der Tiere, die zwischen 19 und 21 g bestellt waren, ermittelt. Dies bedeutete den Start für die Versuchsfolge. Tiere gleichen Gewichts kamen bis zu 1o Stück in denselben Käfig. Zu den bereits vermerkten Daten wurde die Wägungszeit und das Gewicht in Gramm auf den Etiketten vermerkt; Kommatastellen wurden ab o,5 auf- bzw. darunter abgerundet. Um die Reaktion der Versuchstiere auf die verwendeten Präparate XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%, XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% und DIAZEPAM (VALIUM^{R}) zu testen und um die Startdosisgröße für die Vorversuche zu ermitteln, wurden zunächst unterschiedliche Dosen der Lokalanaesthetika und des Tranquilizers DIAZEPAM (VALIUM^{R}) einzelnen Versuchstieren verabreicht.

Danach wurde eine Startdosis von:

8omg/kg für XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%
14omg/kg für XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%
45mg/kg für DIAZEPAM (VALIUM^{R})

festgelegt. Bei dieser Dosis tritt keine Sterblichkeit auf. Von dieser Startdosis ausgehend wurde in 1oer Schritten, d.h. es wurden jeweils 1omg/kg mehr vom jeweiligen Präparat nach der beschriebenen Injektionsmethode injiziert, je eine Versuchsreihe aufgestellt. Jede Versuchsreihe begann mit o % Letalitätswirkung und war mit einer Sterblichkeit von allen Versuchstieren automatisch beendet. Verwendet wurden die Präparate XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% und XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%; pro Dosis jeweils 2o Versuchstiere. Die gewichtsmäßig sortierten Tiere bekamen die ihrem Gewicht entsprechende Menge Injektionslösung, bezogen auf mg/kg und kamen zur Beobachtung von einem Injektionskäfig in ihren Käfig zurück, auf dem nunmehr auch das verwendete Präparat, die Injektionsmenge in ml, die Dosis in mg/kg und die Injektionszeit vermerkt waren. Vom Injektionszeitpunkt an wurden innerhalb von 48 Stunden 5 Kontrollen durchgeführt:

1. Kontrolle nach 15 Minuten
2. Kontrolle nach 12 Stunden
3. Kontrolle nach 24 Stunden
4. Kontrolle nach 36 Stunden
5. Kontrolle nach 48 Stunden

Bei jeder Kontrolle wurden die Tiere, die mit Letalität reagiert hatten, entfernt und die Zahl je Gruppe auf dem Beobachtungskäfig vermerkt. Außerdem wurden die Lebensbedingungen kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.

Die Ergebnisse der Kontrollen wurden zusammen mit den Daten auf den Käfigen (Ankunftstag, Ankunftszeit, Gewicht, Wäge-

zeit, Applikationszeit, Präparat, Menge in ml, Dosis in mg/kg) in Beobachtungsbögen zusammengefaßt. Diese Beobachtungsbögen ergaben die Versuchsprotokolle, und so lagen nach Beendigung der Vorversuche für die Präparate XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%, XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% und DIAZEPAM (VALIUM^{R}) Dosis-Wirkungsdaten vor. Aus diesen Daten wurden Dosis-Wirkungstabellen erstellt und ihre Beziehung graphisch aufgetragen.

Nach den beschriebenen Methoden nach KÄRBER (28) und BEHRENS (6) wurde für jedes Präparat eine LD_{5o} errechnet. Im Anschluß begann die in der Versuchsmethodik als Hauptversuch bezeichnete Versuchsfolge. Es galt nun, die gleichen Versuchsreihen, jedoch unter Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM^{R})= Prämedikation, aufzustellen. Als Prämedikationsdosis wurde aus der Vorversuchsreihe diejenige Dosis gewählt, bei der gerade die ersten Letalitätsfälle zu beobachten waren. Nach Auswertung des "Valiumvorversuches" wurde diese Vorgabedosis auf 5omg/kg einheitlich für alle weiteren Versuche festgelegt. Wieder wurden Versuchstiergruppen zusammengestellt, wobei genau wie bei den Vorversuchen vorgegangen wurde. Jeweils 2o Tiere wurde die Prämedikationsdosis gewichtsbezogen wie beschrieben intraperitoneal appliziert, und sie kamen in extra gekennzeichnete Wartekäfige. Nach 1o Minuten wurde zusätzlich die kleinste Dosis aus der Dosis-Wirkungstabelle eines Lokalanaesthetikums injiziert. So mit beiden Präparaten versehen, begann die Beobachtungszeit. In 1oer Schritten wurde die Lokalanaesthetikadosis bei gleicher DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe erhöht, bis vollständige Sterblichkeit innerhalb von 48 Stunden eintrat. Nach 48 Stunden wurde die Beobachtungszeit wie in den Vorversuchen abgebrochen. Nur in seltenen Fällen konnte darüberhinaus der Tod eines weiteren Versuchstieres beobachtet werden. Dazu siehe Diskussion.

So entstanden zwei weitere Versuchsreihen, und anhand der Versuchsprotokolle konnte die tabellarische und graphische

Auswertung von

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% und
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%

erfolgen.

Nach den Verfahren nach KÄRBER (28) und BEHRENS (6) wurde die LD_{50}-Bestimmung auch für die Hauptversuche nach Prämedikation vorgenommen. Diese LD_{50}-Werte konnten nun mit denen der Vorversuche ohne Prämedikation in Beziehung gesetzt werden. Da in den Hauptversuchen eine Dosis-Wirkungsbeziehung von o % Letalität wegen der DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe von 5omg/kg nicht erreicht werden konnte und um im Vergleich die Ausgangsbedingungen von Vorversuchen und Hauptversuchen nicht zu verändern, wurde den Aufzeichnungen das Dosis-Wirkungsspektrum von 1o % bis 1oo % Letalität zugrunde gelegt.

Eine weitere Auswertung erfolgte durch die biometrische Gruppe der Medizinischen Abteilung der Hoechst AG nach der Probit-Analyse. Auch hier wurde,um die Identität nicht zu verändern, von 1o % bis 1oo % Letalität ausgegangen.

V. ERGEBNISSE

1 Beobachtete Intoxikationserscheinungen

Nach der Injektion eines der Lokalanaesthetika konnte das Auftreten der Vergiftung an der Reaktion des Versuchstieres erkannt werden. Dabei fiel auf, daß sich zwei Formen der Intoxikationserscheinungen unterscheiden ließen.

a) Eine Form, bei der die Auslösung von Krämpfen das symptomatische Bild bestimmte, hervorgerufen durch die Wirkung des Lokalanaesthetikums auf das ZNS.

b) Eine Form, die unter dem Erscheinungsbild eines akuten Herz-Kreislauf-Versagens mit komatösem Zustand und Zyanose der Extremitäten, besonders des Schwanzes, verlief.

Beide Formen zeigten bis zum Eintreten des Todes verschiedene Stadien beziehungsweise Variationen. Die vorwiegend krampfende Form begann mit Unruhe, unkoordiniertem Umherlaufen im Käfig, Zittern und Tachypnoe. Es folgte ein Stadium der Ruhe, wobei die Tiere in Bauchlage mit weit gespreizten hinteren Extremitäten und vertikal aufgestelltem Schwanz verharrten. Opistotonus und tonisch-klonische Krämpfe in Seiten- oder Bauchlage folgten. Häufig traten in diesem Stadium auch Sprungkrämpfe auf, wobei die Tiere die Käfigwand leicht übersprangen. Je nach verabreichter Dosis folgte jetzt eine Erholungsphase, in der sich die Tiere über längere Zeit in einem Zustand völliger Erschöpfung befanden, oder es trat bei entsprechend hoher Dosierung jetzt der Tod ein.

Das zweite Vergiftungsbild zeigte Schnappatmung, Übergang in den komatösen Zustand und Exitus. Nur selten trat vor dem Tod noch ein leichter Krampf auf.

Bei dem Versuch, die Intoxikationserscheinungen der verabreichten Präparate XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% und XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% mit oder ohne DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe einem der beiden Vergiftungsbilder zuzuordnen, ergab sich folgendes: es ließ sich feststellen, daß in den Versuchsreihen ohne Prämedikation und in den Versuchsreihen mit geringen DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Dosen die erste, also krampfende Form gehäuft auftrat. Hinsichtlich der Intensität der Intoxikationserscheinungen läßt sich sagen, daß sie bei XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% ohne DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe am stärksten war.

2 Ordnen des Materials

2.1 Tabellarische Zusammenstellung

Um aus den Versuchsprotokollen, die alle Daten der Versuchsdurchführung im einzelnen enthalten, eine Aussage machen zu können, wurde zunächst die Dosis-Wirkungsbeziehung des vorgegebenen Tranquilizers DIAZEPAM (VALIUM^{R}) in Abbildung 6 (siehe Anhang) tabellarisch zusammengestellt.

DIAZEPAM (VALIUM^{R})

Dosis	mg/kg	45	5o	55	6o	65	7o	75	8o
Ausfälle	Tiere	0	1	2	3	3	4	5	6
	%	0	16,7	33,3	5o,o	5o,o	67,7	83,3	1oo

Es ist zu erkennen, daß die ersten Letalitätsfälle bei einer Dosierung von 5omg/kg nach 24 Stunden eingetreten sind. In den darauffolgenden 5er Schritten nimmt die Letalität bei 6o mg/kg auf 5o %, bei 75mg/kg auf 83,3 % und ab 8omg/kg auf 1oo % zu. Ich darf in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, daß in den Arbeiten von RUNTE (51) und SIEGEL (52) getrennt vorgenommene Untersuchungen einer Dosis-Wirkungsbeziehung von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) die gleichen Ergebnisse

aufweisen. Die weiteren Daten des Versuchsprotokolles XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN- 1,25 mg% und des Versuchsprotokolles XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% unter Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) wurden zusammen tabellarisch in Abbildung 7 erfaßt. Es ist so der direkte Vergleich der einzelnen Dosisgrößen mit und ohne Prämedikation möglich. Die ersten Todesfälle, und wie auffällt, auch die für das Gesamtergebnis entscheidende Anzahl von Todesfällen, traten bereits nach 15 Minuten ein.

Im Folgenden das Fazit aus Abbildung 7 (Anhang) nach der letzten Kontrolle:

XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%

Dosis	mg/kg	1oo	11o	12o	13o	14o
	Tiere	3	9	11	16	2o
Ausfälle	%	15	45	55	8o	1oo

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%

Dosis	mg/kg	3o	7o	8o	9o	1oo
	Tiere	3	9	1o	18	2o
Ausfälle	%	15	45	5o	9o	1oo

In obiger Zusammenstellung ist zu erkennen, daß bei einer Dosis von 1oomg/kg XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% ohne DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe die tödlichen Ausfälle begannen und über 1oer Schritte bei 14omg/kg eine vollständige Letalität eingetreten war. Deutlich geringere Dosisgrössen XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% reichten bei Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) schon aus, um die gleichen Ausfälle zu bekommen. Die vollständige Letalität war gar schon bei der gleichen Dosis erreicht, bei der bei alleiniger Injektion das Lokalanaesthetikums erst die ersten letalen Reaktionen zu beobachten waren. Diese erste Zusammen- und

Gegenüberstellung läßt also deutliche Unterschiede in der Dosis und Wirkung bei Prämedikation erkennen. Der genaue Vergleich, von noch zu bestimmenden Vergleichsgrößen, erfolgt,wie in der Versuchsmethodik angegeben, später. Zunächst gilt es, die Daten der Versuchsprotokolle XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% und XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% unter Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) ebenso tabellarisch zusammenzustellen. Dies geschieht in Abbildung 8 (Anhang). Die Reaktionen bezüglich der Letalität beginnen ohne DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe bei 16omg/kg und weisen bei 26omg/kg 1oo % tote Tiere auf. Die Dosisgröße bei Prämedikation von 5omg/kg DIAZEPAM (VALIUM^{R}), die zu den ersten Letalitätsfällen führt, liegt bei 3omg/kg XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%,und 1oo % Letalität aller Versuchstiere ist bei 22omg/kg erreicht. Um wiederum einen ersten direkten Vergleich dieser beiden Dosis-Wirkungsbeziehungen zu gestatten, folgende tabellarische Gegenüberstellung des Ergebnisses nach 48 Stunden:

XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%

Dosis	mg/kg	155	16o	18o	2oo	22o	24o	26o
	Tiere	2	3	6	7	15	19	2o
Ausfälle	%	1o	15	3o	35	75	95	1oo

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%

Dosis	mg/kg	3o	8o	1oo	14o	16o	18o	2oo	22o
	Tiere	2	6	13	16	17	17	17	2o
Ausfälle	%	1o	3o	65	8o	85	85	85	1oo

Sie zeigt, daß zum Beispiel eine Dosis von 16omg/kg XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% allein appliziert 15 % Todesfälle zur Folge hat, während bei 16omg/kg mit Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) bereits 85 % aller Versuchstiere letal reagieren. Auch hier wieder ein deutlicher Unterschied zwischen

Dosis und Wirkung im gegenüberstellenden Vergleich. Bevor auch hier die LD_{50}-Vergleichsgröße nach verschiedenen Verfahren berechnet wird, die graphische Aufzeichnung der Versuchsdaten und ein Vergleich.

2.2 Graphische Darstellung

Es erscheint zweckmäßig, die große Zahl der Einzelergebnisse eines solchen Versuchsablaufes graphisch aufzutragen. So lassen sich die Ergebnisse im Schaubild mit einem Blick übersehen. Man erkennt sofort wesentliche Eigenschaften, wie Linearität, Abweichungen einzelner Meßwerte, Knicke in der Kurve, usw., die aus dem Zahlenmaterial als solchem nur umständlich zu entnehmen sind und daher leicht übersehen werden (L. THER (72)).

In der vorliegenden graphischen Darstellung ist nun die beobachtete Wirkung, berechnet in Prozentwerten, als arithmetische Wirkungsprozentskala auf der Ordinate linear aufgetragen. Die Abszisse bildet die arithmetische Dosisskala in mg/kg. Bis auf das Ausrechnen der Prozentwerte ist so die Wirkung ohne mathematische Umwandlung anschaulich dargestellt. Die graphische Darstellung der Einzelergebnisse der Dosis-Wirkungsbeziehung aller verwendeten Präparate findet sich im Anhang:

Abb. 9 für DIAZEPAM (VALIUM^R)
Abb. 1o für XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%
Abb. 11 für XYLONEST^R- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%
Abb. 12 für DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%
Abb. 13 für DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLONEST^R- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%

Für DIAZEPAM (VALIUM^R), alleine appliziert, zeigt sich ein sehr steiler Kurvenverlauf. Bis auf eine Stufe bei 5o % Letalität bleibt die Steigung nahezu gleich groß. Von

45mg/kg bis 8omg/kg ist das gesamte Wirkungsspektrum des Präparates erfaßt. Es hat mit insgesamt nur 35mg/kg Dosissteigerung das kleinste Wirkungsspektrum aller untersuchten Präparate. XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% weist in der graphischen Darstellung eine steil ansteigende linear verlaufende Kurve auf, die im Bereich der Dosisgrößen 1oomg/kg bis 14omg/kg, also über nur 4o mg/kg Dosissteigerung, ihr gesamtes Wirkungsspektrum besitzt.

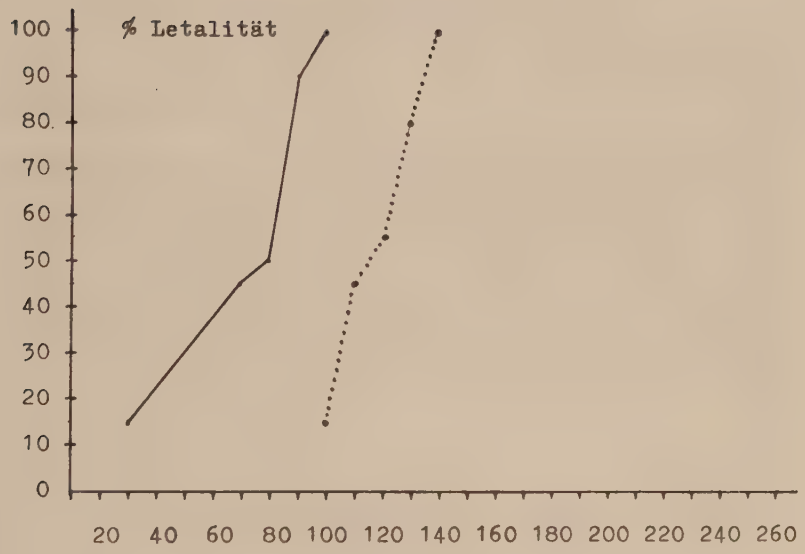
Die Kurve für XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% zeigt bei der Dosis 2oomg/kg einen kleinen Knick, verläuft aber insgesamt ebenfalls linear. Ihre Steigung ist geringer als die des XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% und das Wirkungsspektrum dadurch wesentlich größer. Es geht von 155mg/kg bis 26o mg/kg. Für die Kurven mit Prämedikation ergibt sich für DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% ein ebenfalls linearer Verlauf, mit einem Steigungsanstieg zwischen 8omg/kg und 9omg/kg des Lokalanaesthetikums. Aufgetragen sind hier die Dosisbereiche zwischen 3omg/kg und 1oomg/kg,um die zu umschreibenden Ausfälle zu erfassen.

Ein sehr großes Wirkungsspektrum weist DIAZEPAM (VALIUM^{R})/ XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% auf, wie die graphische Darstellung des Dosisbereichs von 3omg/kg bis 22omg/kg erkennen läßt. Die Steigung ist geringer als bei den anderen Kurven, d.h., die Toxizitätszunahme ist prozentual geringer, aber wie bei den anderen Kurven ebenfalls ständig linear.

Am interessantesten, was die Fragestellung der Arbeit angeht, ist jedoch die gemeinsame Auftragung der Kurven eines Präparates mit bzw. ohne Prämedikation. Dies geschieht im Folgenden und läßt auf einen Blick den Schluß auf wichtige Versuchsergebnisse zu.

Graphische Darstellung der Einzelergebnisse der Dosis-Wirkungsbeziehung von XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%

..... ohne Prämedikation _____ mit Prämedikation:

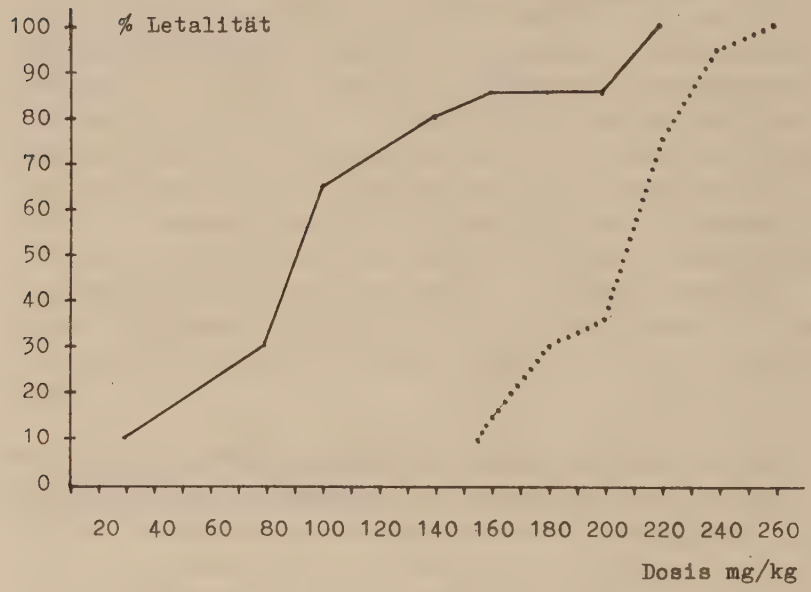


Der graphische Vergleich der Wirkung von XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% mit bzw. Prämedikation zeigt:

Die Dosisbereiche beider Kurven überlappen sich nicht. Die Letalitätsfälle treten bei Prämedikation schon bei sehr viel kleineren Lokalanaesthetikadosen ein. Das Wirkungsspektrum erstreckt sich bei Prämedikation über einen grösseren Dosisbereich, d.h. die Letalität nimmt bei steigender Dosis relativ geringer zu als ohne DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe. Der Verlauf beider Kurven läßt bereits deutlich

darauf schließen, daß niedrigere Dosisgrößen bei Prämedikation zu höheren Wirkungsprozenten führen.

Graphische Darstellung der Einzelergebnisse der Dosis-Wirkungsbeziehung von XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% ..... ohne Prämedikation _____ mit Prämedikation:



Die Dosisbereiche überlappen sich mit abnehmendem Abstand, d.h., daß bei einer geringeren Dosis des Lokalanaesthetikums unter Prämedikation bereits höhere Wirkungsprozente zu verzeichnen sind, die jedoch im höheren Dosenbereich eine Annäherung erfahren.

Das Wirkungsspektrum ist auch bei XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% unter Prämedikation breiter als ohne

DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe, nämlich von 3omg/kg bis 22omg/kg bzw. 155 mg/kg bis 26omg/kg, d.h., die Toxizitätswirkung nimmt bei steigender Dosis mit DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe geringer zu als ohne. Der Vergleich der Kurven ergibt deutlich, daß die sich ergebende graphische Darstellung unter Prämedikation im Bereich wesentlich geringerer Dosisgrößen liegt.

3 Mathematische Auswertung der Versuchsdaten

3.1 Die LD_{50}

Einen quantitativen Vergleich der Wirkungen, deren unterschiedliches Eintreten bis jetzt zwar erkannt, aber noch nicht allgemein vergleichbar erfaßt ist, läßt eine pharmakologische Kenngröße, die LD_{50}, zu. Mit ihr lassen sich nicht nur die einzelnen Präparate mit oder ohne Prämedikation besser ins Verhältnis setzen, sondern sie läßt auch den direkten Vergleich der verschiedenen Präparate bezogen auf die gleichen Grenzen zu.

3.1.1 Berechnung der LD_{50}-Werte

Im einzelnen werden die LD_{50}-Werte wie folgt berechnet:

nach BEHRENS (6):

Er bezeichnet die Berechnung der LD_{50} als Bestimmung des Zentralwertes. Seine Methode hat den Vorteil, daß ein stark abweichender Wert, der bei der Bestimmung nur des arithmetischen Mittels, das Gesamtergebnis stark beeinflußt, nicht in Erscheinung tritt. Die Art der Bestimmung nach BEHRENS (6) zitiert nach L. THER (72):

Die Bestimmung des Zentralwertes, also der Dosis, bei der gleichviele Tiere zugrunde gehen wie überleben, geschieht,

indem einzelne Tiergruppen verschiedene Dosen des Giftes erhalten und man nun ermittelt, bei welcher Dosis mehr bzw. weniger als die Hälfte der Tiere getötet werden. Zwischen diesen beiden Dosen muß der gesuchte Wert liegen.

Beobachtete Sterblichkeit:

$$\frac{\text{tote Tiere einer Dosis}}{\text{injizierte Tiere dieser Dosis}}$$

Abgeleitete Sterblichkeit:

$$\frac{\text{tote Tiere einer Dosis} + \text{tote Tiere niederer Dosen}}{\text{inj. Tiere dieser Dosis} + \text{höhere überlebende Tiere} + \text{niedrigere tote Tiere}}$$

LD_{50} DIAZEPAM (VALIUM^{R})

nach BEHRENS:

Dosis	überleb. Tiere	tote Tiere	beob.Sterbl.-keit	abgel. Sterblichkeit
45	6	0		
5o	5	1	$\frac{1}{6}$	$\frac{1 + 0}{6 + 14 + 0} = \frac{1}{2o}$
55	4	2	$\frac{2}{6}$	$\frac{2 + 1}{6 + 1o + 1} = \frac{3}{17}$
6o	3	3	$\frac{3}{6}$	$\frac{3 + 3}{6 + 7 + 3} = \frac{6}{16}$
65	3	3	$\frac{3}{6}$	$\frac{3 + 6}{6 + 4 + 6} = \frac{9}{16}$
7o	3	3	$\frac{3}{6}$	$\frac{3 + 9}{6 + 1 + 9} = \frac{12}{16}$
75	1	5	$\frac{5}{6}$	$\frac{5 + 12}{6 + o + 12} = \frac{17}{18}$
8o	0	6		

Der zu ermittelnde Wert liegt demnach zwischen den Dosisgrößen 6omg/kg und 65 mg/kg.

nach KÄRBER:

Dosis	überleb. Tiere	tote Tiere	z	d	z · d
45	6	0			
5o	5	1	o,5	5	2,5
55	4	2	1,5	5	7,5
6o	3	2	2,5	5	12,5
65	3	3	3,o	5	15,o
7o	3	3	3,o	5	15,o
75	1	5	4,o	5	2o,o
8o	0	6	5,5	5	27,5
					1oo,o

D_M = 8omg/kg n = 6

$LD_{50} = D_M - \frac{\text{Summe } (z \cdot d)}{n}$

$LD_{50} = 8o - \frac{1oo}{6}$

$LD_{50} = 63,3$

Das Ergebnis der LD_{50}-Berechnung nach KÄRBER bestätigt den in erster Näherung erhaltenen Wert nach BEHRENS.

LD_{50} XYLOCAIN^{R} - 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%

nach BEHRENS:

Dosis	überleb. Tiere	tote Tiere	beob. Sterbl.-keit	abgel. Sterblichkeit
1oo	17	3	$\frac{3}{2o}$	$\frac{3 + 0}{2o + 24 + 0} = \frac{3}{44}$
11o	11	9	$\frac{9}{2o}$	$\frac{9 + 3}{2o + 13 + 3} = \frac{12}{36}$
12o	9	11	$\frac{11}{2o}$	$\frac{11 + 12}{2o + 4 + 12} = \frac{23}{36}$
13o	4	16	$\frac{16}{2o}$	$\frac{16 + 23}{2o + 0 + 12} = \frac{39}{43}$
14o	-	2o	--	- - - --

Nach BEHRENS liegt der LD_{50}-Wert für XYLOCAIN^{R}-2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% in erster Näherung zwischen den Dosisgrössen 11omg/kg und 12omg/kg.

Nach KÄRBER:

Dosis	überleb. Tiere	tote Tiere	z	d	z • d
1oo	17	3			
11o	11	9	6	1o	6o
12o	9	11	1o	1o	1oo
13o	4	16	13,5	1o	135
14o	-	2o	18	1o	18o
					475

D_M = 14omg/kg n = 2o

$LD_{50} = D_M - \frac{\text{Summe } (z \cdot d)}{n}$

$LD_{50} = 14o - \frac{475}{2o}$

LD_{50} = 116,25

==========

Die LD_{50}-Berechnung nach KÄRBER bestätigt die erste Näherung nach BEHRENS. Der berechnete Wert liegt bei einer Dosisgröße von 116,25mg/kg.

LD_{50} XYLONEST^{R} - 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%

nach BEHRENS:

Dosis	überleb. Tiere	tote Tiere	beob.Sterbl. keit	abgel.Sterblichkeit
155	18	2	$\frac{2}{2o}$	$\frac{2 + 0}{2o + 5o + 0} = \frac{2}{7o}$
16o	17	3	$\frac{3}{2o}$	$\frac{3 + 2}{2o + 33 + 2} = \frac{5}{55}$
18o	14	6	$\frac{6}{2o}$	$\frac{6 + 5}{2o + 19 + 5} = \frac{11}{44}$
2oo	13	7	$\frac{7}{2o}$	$\frac{7 + 11}{2o + 6 + 11} = \frac{18}{37}$
22o	5	15	$\frac{15}{2o}$	$\frac{15 + 18}{2o + 1 + 18} = \frac{33}{39}$
24o	1	19	$\frac{19}{2o}$	$\frac{19 + 33}{2o + 0 + 33} = \frac{52}{53}$
26o	-	2o	$\frac{2o}{3o}$	-- --

Nach BEHRENS liegt der LD_{50}-Wert für XYLONEST^{R} - 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% in erster Näherung zwischen den Dosisgrößen 2oomg/kg und 28omg/kg.

Nach KÄRBER:

Dosis	überleb. Tiere	tote Tiere	z	d	z · d
155	18	2	2,5	5	12,5
16o	17	3	4,5	2o	9o,o
18o	14	6	6,5	2o	13o,o
2oo	13	7	11,o	2o	22o,o
22o	5	15	17	2o	34o,o
24o	1	14	18,5	2o	39o,o
26o	-	2o			1182,5

D_M = 26omg/kg n = 2o

$LD_{50} = D_M - \frac{\text{Summe } (z \cdot d)}{n}$

$LD_{50} = 26o - \frac{1182,5}{2o}$

LD_{50} = 2oo,875

==========

Auch hier fand die erste Näherung nach BEHRENS Bestätigung in der Berechnung nach KÄRBER. Es ergab sich für die LD_{50} eine Dosisgröße von 200,875mg/kg.

Mit den bis jetzt errechneten LD_{50}-Werten, die eine klare Aussage darüber machen, bei welcher Dosis die Hälfte der injizierten Versuchstiere letal reagiert und die andere Hälfte überlebt, lassen sich Toxizitätsangaben über die einzelnen verwendeten Präparate machen. Den Vergleich der Präparate untereinander siehe Diskussion.

Zunächst gilt es, die in der tabellarischen und graphischen Darstellung erkannte Tendenz der Verlagerung der Dosis-Wirkungsbeziehungin den toxischeren Bereich rechnerisch zu bestätigen. Dazu erfolgt nun die Ausrechnung der LD_{50} von XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% und XYLONEST^R- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% bei Vorgabe einer DIAZEPAM (VALIUM^R)-Dosis von 5omg/kg nach den beiden beschriebenen Verfahren von BEHRENS und KÄRBER (6).

LD_{50} DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%

nach BEHRENS:

Dosis	überleb. Tiere	tote Tiere	beob. Sterbl.-keit	abgel. Sterblichkeit
3o	17	3	$\frac{3}{2o}$	$\frac{3+0}{2o+33+0} = \frac{3}{43}$
7o	11	9	$\frac{9}{2o}$	$\frac{9+3}{2o+12+3} = \frac{12}{35}$
8o	1o	1o	$\frac{1o}{2o}$	$\frac{1o+12}{2o+2+12} = \frac{22}{34}$
9o	2	18	$\frac{18}{2o}$	$\frac{18+22}{2o+0+22} = \frac{4o}{44}$
1oo	0	2o		

Bei der ersten Näherung ergibt sich für XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% / DIAZEPAM (VALIUM^R) eine LD_{50} zwischen 7omg/kg und 8omg/kg.

Nach KÄRBER:

Dosis	überleb. Tiere	tote Tiere	z	d	z . d
3o	17	3	6	4o	24o
7o	11	9	9,5	1o	95
8o	1o	1o	14	1o	14o
9o	2	18	19	1o	19o
1oo	o	2o			665

D_M = 1oomg/kg n = 2o

$LD_{5o} = D_M - \frac{\text{Summe } (z \cdot d)}{n}$

$LD_{5o} = 1oo - \frac{665}{2o}$

$LD_{5o} = 66,75$

Als LD_{5o}-Wert für die Kombination DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% ergibt sich eine Dosis von 66,75mg/kg; wobei dieser Wert deutlich unter der ersten Näherung nach BEHRENS liegt. Erklärt wird dies im anschließenden Vergleich der beiden Berechnungsmethoden. Zunächst die LD_{5o}-Berechnung für die Kombination DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLONEST^R- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%.

LD_{50} DIAZEPAM (VALIUM^{R})/XYLONEST^{R}-3%-OCTAPRESSIN - o,33 mg%

Nach BEHRENS:

Dosis	überleb. Tiere	tote Tiere	beob.Sterbl.-keit	abgel. Sterblichkeit
3o	18	2	$\frac{2}{2o}$	$\frac{2 + 0}{2o + 34 + 0} = \frac{2}{54}$
8o	14	6	$\frac{6}{2o}$	$\frac{6 + 2}{2o + 2o + 2} = \frac{8}{44}$
1oo	7	13	$\frac{13}{2o}$	$\frac{13 + 8}{2o + 13 + 8} = \frac{21}{41}$
14o	4	16	$\frac{16}{2o}$	$\frac{16 + 21}{2o + 9 + 21} = \frac{37}{5o}$
16o	3	17	$\frac{17}{2o}$	$\frac{17 + 37}{2o + 6 + 37} = \frac{54}{63}$
18o	3	17	$\frac{17}{2o}$	$\frac{17 + 54}{2o + 3 + 54} = \frac{71}{77}$
2oo	3	17	$\frac{17}{2o}$	$\frac{17 + 71}{2o + 0 + 71} = \frac{88}{91}$
22o	-	2o	--	- - - --

Bei der Methode der LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS liegt die Dosisgröße zwischen 8omg/kg und 1oomg/kg. Die Berechnung nach KÄRBER soll dieses Ergebnis untermauern.

nach KÄRBER:

Dosis	überleb. Tiere	tote Tiere	z	d	d . z
3o	18	2			
			4	5o	2oo
8o	14	6			
			9,5	2o	19o
1oo	7	13			
			14,5	4o	58o
14o	4	16			
			16,5	2o	33o
16o	3	17			
			17,o	2o	34o
18o	3	17			
			17,o	2o	34o
2oo	3	17			
			18,5	2o	37o
22o	-	2o			
					235o

D_M = 2oomg/kg n = 2o

$LD_{50} = D_M - \frac{\text{Summe } (z \cdot d)}{n}$

$LD_{50} = 22o - \frac{235o}{2o}$

$LD_{50} = 1o2,5$

==========

Für die LD_{50} ergibt sich bei der Berechnung nach KÄRBER eine Dosisgröße von 1o2,5mg/kg. Dieser Wert liegt über der in erster Näherung ermittelten LD_{50}. Die Differenz zur oberen Grenze bei BEHRENS ist jedoch knapp.

Bevor die LD_{50}-Werte mit und ohne Prämedikation gegenübergestellt und ein vorläufig bestätigtes Ergebnis formuliert wird, welches jedoch noch der statistischen Überprüfung bedarf, hier eine Zusammenstellung der beiden Rechenmethoden und die Erklärung der aufgetretenen Abweichungen.

LD_{50}-Werte	BEHRENS	KÄRBER
DIAZEPAM (VALIUM^R)	6o- 65mg/kg	63,3oomg/kg
XYLOCAIN^R - 2%- EPINEPHRIN -1,25mg%	11o-12omg/kg	116,25 mg/kg
XYLONEST^R - 3%- OCTAPRESSIN-o,33mg%	22o-22omg/kg	2oo,875mg/kg
DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLOCAIN^R - 2%- EPINEPHRIN -1,25mg%	7o- 8omg/kg	66,75omg/kg
DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLONEST^R - 3%- OCTAPRESSIN-o,33mg%	8o-1oomg/kg	1o2,5oomg/kg

Zunächst läßt sich feststellen, daß bei der Betrachung der Versuchsdaten durch zwei verschiedene Methoden die Einzelwerte nicht genau übereinstimmen, jedoch die gleiche Tendenz aufweisen !! Die Ergebnisse der LD_{50}-Berechnung von DIAZEPAM (VALIUM^R) und XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% decken sich bei beiden Methoden genau. Der Wert für XYLONEST^R- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg% nach KÄRBER erreicht knapp die angegebene Dosisbreite nach BEHRENS. Bei den Versuchen unter Prämedikation dagegen weisen die LD_{50}-Werte kleine Differenzen auf. Hier ist zwar von der KÄRBER-Berechnung die nach BEHRENS sich ergebende Dosisbreite bei DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% um 4,64% unterschritten und bei DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLONEST^R - 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg% um 2,5% überschritten, aber der geringe Grad weist dennoch auf das gleiche grundsätzliche

Ergebnis hin. Man kann diese geringe Differenz auch deswegen vernachlässigen, weil bei der Methode nach KÄRBER der LD_{50}-Wert praktisch identisch mit dem arithmetischen Mittel der GAUSS-Verteilung ist, und so ein einziger abweichender Wert nach der einen oder anderen Seite das Gesamtergebnis stark beeinflußt, während ein solcher Wert bei der Bestimmung der LD_{50} nach BEHRENS nicht in Erscheinung tritt. In Frage kommende Werte sind bei DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% die Letalität von 50% bei 80mg/kg und bei DIAZEPAM (VALIUM^R) / XYLONEST^R- 3%- OCTAPRESSIN - 0,33 mg% die Letalität von 65% bei 100mg/kg.

3.2 Toxizitätsaussagen

Wie bereits beschrieben, ist die LD_{50} eine pharmakologische Kenngröße, die den Vergleich der Beziehung zwischen Dosis zur Wirkung eines applizierten Mittels zuläßt. Sie macht gleichzeitig eine deutliche Aussage über die Toxizität, wenn man die ermittelten Dosen gegenüberstellt. Im Rahmen der Festlegung des Ergebnisses der Toxizitätsuntersuchung der Lokalanaesthetika XYLOCAIN^R - 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% und XYLONEST^R- 3% - OCTAPRESSIN - 0,33mg% soll nun die Toxizität des jeweiligen Präparates mit bzw. ohne DIAZEPAM (VALIUM^R)-Vorgabe verglichen werden.

LD_{50} XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%: 116,25mg/kg

LD_{50} DIAZEPAM(VALIUM^R) /
XYLOCAIN^R- 3% - EPINEPHRIN - 1,25mg%: 66,75mg/kg

Das bedeutet: waren bei der Gabe des Lokalanaesthetikums XYLOCAIN^R- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% 116,25mg/kg notwendig, um die letale Reaktion der Hälfte des Versuchstierkollektivs, das diese Dosis erhalten hat, hervorzurufen, so reichen nach Vorgabe von 50mg/kg DIAZEPAM (VALIUM^R) jetzt schon 66,75mg/kg, um die gleiche Wirkung zu erzielen. In Prozent ausgedrückt, gibt dies bei DIAZEPAM (VALIUM^R)-

Vorgabe eine 42,58%ige Toxizitätssteigerung.

$$\begin{array}{r} 116{,}25\text{mg/kg} \\ -\ 66{,}75\text{mg/kg} \\ \hline 49{,}50\text{mg/kg} \end{array} \qquad \frac{100 \cdot 49{,}5}{116{,}24} = 42{,}58\%$$

Als Ergebnis liegt also nach den bisherigen Berechnungen für XYLOCAIN^{R} - 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% vor:

Die Toxizität des untersuchten Präparates XYLOCAIN^{R} -2% - EPINEPHRIN nimmt bei Vorgabe von 50mg/kg DIAZEPAM (VALIUM^{R}) um 42,58% zu.

Die Signifikanz dieses Ergebnisses wird mittels der Probit-Analyse überprüft, wobei sich die Prozentzahl der Toxizitätssteigerung noch ändern kann.

LD_{50} XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - 0,33mg%: 200,878mg/kg

LD_{50} DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLONEST^{R}- 2% - OCTAPRESSIN - 0,33mg%: 102,500mg/kg

Das bedeutet: waren bei der Gabe des Lokalanaesthetikums XYLONEST^{R} -3% - OCTAPRESSIN - 0,33mg% 200,878mg/kg notwendig, um die letale Reaktion der Hälfte des Versuchstierkollektivs, das diese Dosis erhalten hat, hervorzurufen, so reichen nach einer Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) jetzt schon 102,5mg/kg, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Dies ergibt in Prozent eine 48,97%ige Toxizitätssteigerung nach DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe.

$$\begin{array}{r} 200{,}878\text{mg/kg} \\ -\ 102{,}500\text{mg/kg} \\ \hline 98{,}378\text{mg/kg} \end{array} \qquad \frac{100 \cdot 98{,}378}{200{,}878} = 48{,}97\%$$

Als Ergebnis liegt also nach den bisherigen Berechnungen für XYLONEST^{R} -3%- OCTAPRESSIN - o,33mg% vor:

Die Toxizität des untersuchten Präparates XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg% nimmt bei Vorgabe von 5omg/kg DIAZEPAM (VALIUM^{R}) um 48,97% zu.

Die Signifikanz auch dieses Ergebnisses wird durch die Probit-Analyse überprüft, wobei sich die Prozentzahl der Toxizitätssteigerung noch ändern kann.

4. Probit-Analyse

Das Wort Probit wurde aus Probability unit geprägt. Das Probit-Verfahren berücksichtigt alle Werte der gezählten Wirkung in gleicher Weise. Die Wirkungsprozentsätze werden in Probit-Werte transformiert, denen ein bestimmtes Gewicht zugeordnet wird. Den einzelnen Probitwerten sind verschiedene Bewertungskoeffizienten zugeteilt. Das Gewicht ergibt sich als Produkt aus Bewertungskoeffizient und Anzahl der Testobjekte (L. THER (72)).

Die Berechneten Vertrauensgrenzen machen eine Aussage über die Präzision der durchgeführten Versuche möglich.

Die Durchführung des Verfahrens erfolgte durch die biometrische Gruppe der medizinischen Abteilung der Hoechst AG (Abb. 14, Anhang).

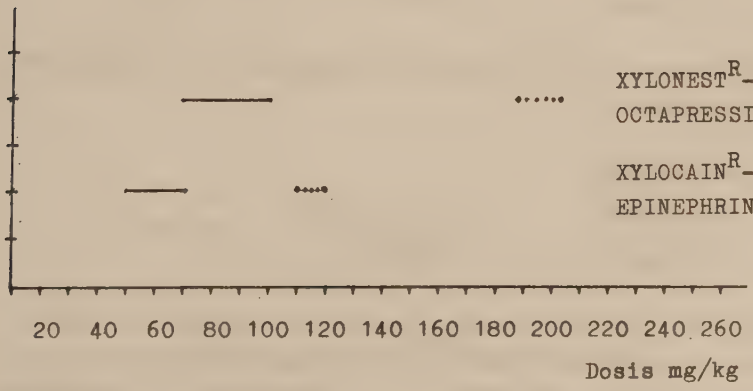
	untere Vertrauensgrenze	LD_{50}	obere Vertrauensgrenze
XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%	11o,1mg/kg	114,4	118,7mg/kg
DIAZEPAM$_{R}$(VALIUM^{R})/ XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%	51,1mg/kg	6o,2	7o,9mg/kg
XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg%	188,1mg/kg	196,o	2o4,2mg/kg
DIAZEPAM$_{R}$(VALIUM^{R})/ XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg%	7o,5mg/kg	85,1	1o2,7mg/kg

1. Für jedes Präparat wird die Toxizität durch Prämedikation mit DIAZEPAM (VALIUM^{R}) signifikant gesteigert, d.h., die jeweiligen Vertrauensbereiche überlappen sich nicht.

2. Gesicherte Unterschiede zwischen verschiedenen Präparaten bestehen nur dann, wenn sich die zugehörigen Vertrauensbereiche bei Projektion auf die Dosisskala nicht überlappen.

Projektion der Vertrauensbereiche auf die Dosisskala.

..... ohne Prämedikation _____ mit Prämedikation



LD_{50}-Werte	KÄRBER	Probit
XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%	116,25omg/kg	114,4mg/kg
DIAZEPAM(VALIUM^{R}) - XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%	66,75omg/kg	6o,2mg/kg
XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg%	2oo,875mg/kg	196,omg/kg
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) -XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg%	1o2,5oomg/kg	85,1mg/kg

Zur Berechnung der endgültigen Toxizitätssteigerung der Präparate XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% und XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg% bei Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) finden die LD_{50}-Werte der Probit-Analyse Verwendung. Diese Werte bestätigen die Größenordnung der bisherigen Berechnungen, die alle innerhalb der Vertrauensgrenzen liegen. Sie sind jedoch durch den größeren Umfang des Verfahrens genauer.

Toxizitätsanstieg in Prozent für XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%

$$\frac{114,4\text{mg/kg} - 6o,2\text{mg/kg}}{54,2\text{mg/kg}} \qquad \frac{1oo \cdot 11o,9}{196,o} = 47,38\%$$

Toxizitätsanstieg in Prozent für XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg%

$$\frac{196,\text{omg/kg} - 85,1\text{mg/kg}}{11o,9\text{mg/kg}} \qquad \frac{11o \cdot 11o,9}{196,o} = 56,58\%$$

Zahlenmäßig drückt sich der summierende Effekt der Toxizitäten von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) und Lokalanaesthetikum am anschaulichsten bei XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% aus:

Die LD_{50} der Präparatekombination liegt unter den LD_{50}-Werten der Einzel-Applikationen.

DIAZEPAM (VALIUM^{R})	63,3mg/kg
XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%	114,4mg/kg
DIAZEPAM$_{R}$(VALIUM^{R}) / XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%	6o,2mg/kg

Die Toxizität der Präparate XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% und XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg% wird durch Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) signifikant gesteigert!

VI. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß einer DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe auf die Toxizität der Lokalanaesthetika XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% und XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg% untersucht werden. Vor der Interpretation der Ergebnisse eine kritische Betrachtung der Versuchsdurchführung auf Richtigkeit bzw. Fehlerquellen.

1 Fehlerquellen und Fehlergrenzen

1.1 Methode

Die Wahl der Methode zur Aufstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung geschah nach Literatur von "Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung" von L. THER (72). Das Verfahren gilt als allgemein anerkannt und weist nach Einhaltung aller Versuchsbedingungen hinreichende Aussagekraft auf.

1.2 Versuchsbedingungen

Die Probandenzahl soll nach L. THER (72) für jede Dosis und für jede Applikationsform 1o Mäuse betragen. Da in den vorliegenden Versuchen eine Probandenzahl von 2o Mäusen für jede Dosis gewählt war, dürfte die hinreichende Genauigkeit der Verfahren zur LD_{50}-Bestimmung verbessert worden sein. Obwohl bei der akuten Toxizitätsprüfung Unterschiede der Stämme nicht von entscheidender Bedeutung sind, wie Versuche von O.F. SWOAP (57) an Mäusen ergaben, kamen in diesen Versuchsreihen nur Tiere des gleichen Stammes zur Verwendung, um Unterschiede in jedem Falle auszuschließen. Die Bedeutung des Geschlechts der Tiere wurde berücksichtigt, in dem alle Versuchstiere männlich waren. Es muß somit auf die Betrachtung geschlechtsbedingter Toxizitätsunterschiede,

wie sie HURST und Mitarb. (25) beschreiben, verzichtet werden.

Um das Versuchsergebnis möglichst nicht Verfälschungen zu unterwerfen, die durch Krankheiten oder Infektionen des verwendeten Mäusekollektivs entstehen, wurden nur Tiere aus einer sterilen Aufzucht der Süddeutschen Versuchstierfarm KG, Tuttlingen, verwendet. Die Tiere waren bei Versuchsbeginn gleichlange ihren sterilen Aufzuchtbedingungen durch Transport und Gewöhnungszeit entzogen.

Die von L. THER (72) angegebene Beobachtungszeit von 14 Tagen für eine Toxizitätsbeurteilung wurde auf 48 Stunden geändert. Darüberhinaus auftretende Todesfälle wurden nicht berücksichtigt. Wir entschlossen uns zu einer Beobachtungszeit von 48 Stunden, da beobachtet wurde, daß manche injizierten Tiere über den gesamten Beobachtungszeitraum durch ihre vollkommene Erschöpfung nicht in der Lage waren, Nahrung und Wasser aufzunehmen, sehr rasch an Gewicht verloren und dem Aggressionsverhalten anderer injizierter Mäuse wehrlos ausgeliefert waren. Diese zu schwach gewordenen Tiere, die dann letztlich auch starben und durch andere Mäuse zu Tode gekommene Tiere wurden nicht in die Versuchsprotokolle aufgenommen, um nicht das Ergebnis, das auf einer direkten Dosis-Wirkungsbeziehung aufgebaut ist, zu verfälschen.

2 Interpretation der Ergebnisse

2.1 Präparate im Vergleich

Die Tierversuche haben gezeigt, daß eine lineare Beziehung zwischen verabreichter Dosis eines Lokalanaesthetikums und der beobachteten Todesrate besteht. Die Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) verschiebt diese Beziehung in einen toxischeren Bereich. Im einzelnen ist festzustellen:

Bei der Beurteilung der Toxizitätssteigerung, bezogen auf die verabreichte Dosis, ließ sich erkennen, daß das Lokalanaesthetikum XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg% in einem wesentlich höheren Dosenbereich noch geringere Todesfälle aufweist, als das Lokalanaesthetikum XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%. Diese Feststellung deckt sich mit den Angaben des Herstellers von XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg%, der ASTRA Chemicals GmbH, die ihr Präparat für die zahnärztliche Praxis gerade wegen der geringeren Toxizität empfiehlt. Wichtig bei dem Vergleich der Toxizitätssteigerung ist auch, daß sich zeigt, daß eine nur geringe Erhöhung der applizierten Dosis bei XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% die gleiche Dosiserhöhung keinen so erheblichen Toxizitätsanstieg zeigt.

Bei der Beurteilung der Toxizitätssteigerung der Präparate unter Prämedikation im Vergleich zueinander läßt sich feststellen, daß sich bei XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% die gleiche Toxizität zunächst bei einer um 7omg/kg reduzierten Dosis einstellt, während im höheren Dosisbereich 4omg/kg weniger Lokalanaesthetikum zum gleichen Toxizitätsgrad führen.

Bei XYLONEST^{R}- 3%- OCTAPRESSIN - o,33mg% ist die Differenz der injizierten Dosis bei gleicher Toxizität unter DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe zunächst 12omg/kg, im höheren Dosisbereich nunmehr 3omg/kg. Daraus läßt sich schließen, daß im Bereich hoher Lokalanaesthetikadosen der Einfluß der DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe bei beiden Präparaten an Wirkung verliert, während sich die Eigentoxizität des DIAZEPAM (VALIUM^{R}) im niedrigen Dosisbereich deutlich niederschlägt. Dies zeigt auch der Kurvenvergleich von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% und DIAZEPAM (VALIUM^{R})/ XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN^{R} - o,33mg% im Dosisbereich bis 8omg/kg. Wie bei dem Vergleich der Toxizitätssteigerung der Präparate ohne Prämedikation, liegt auch hier XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg% mit allen aufgezeichneten Werten

im wesentlich toxischeren Bereich.

Unter DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe ist 1oo%ige Letalität schon bei einer Dosis von 1oomg/kg XYLOCAIN^{R} - 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% eingetreten, bei der ohne Prämedikation gerade die ersten Ausfälle zu beobachten waren.

2.2 Literaturvergleich

Eine Untersuchung von C. RUDELT (5o) über den Einfluß von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) auf die durch Lokalanaesthetika verursachten Krämpfe bei weißen Mäusen zeigt die Verwendung von intraperitoneal injizierten Lokalanaesthetika in wesentlich höheren Dosen. Sie erhält noch eine mittlere Krampfdosis KD_{5o} für Lidocain = XYLOCAIN^{R} bei intraperitonealer Injektion von 122mg/kg und o,5mg/kg DIAZEPAM (VALIUM^{R}). Bei einer solchen Dosis XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% waren in den vorliegenden Versuchen bereits über 55 % Letalitätsfälle zu verzeichnen. Diese, zunächst als widersprüchlich erscheinenden Dosis-Wirkungsbeziehungen, finden ihren erklärten Unterschied in der Verwendung eines Vasokonstriktorzusatzes in dem einen Fall und der Injektion ohne vasokonstringierenden Zusatz im anderen Fall. Dies gibt einen Hinweis, daß der toxizitätssteigernde Effekt des Vasokonstriktors, wie eingangs im Literaturteil beschrieben, im Versuch erneut Bestätigung findet. Nicht unerwähnt darf natürlich bleiben, daß o,5mg/kg DIAZEPM (VALIUM^{R}), die bei RUDELT (5o) 3o Minuten vor der Lidocain-Injektion gegeben werden, die eigentliche mittlere Krampfdosis wesentlich erhöhen, nicht jedoch auf die 122mg/kg Lidocain toxizitätssenkend wirken.

Um über ein größeres Spektrum der in der zahnärztlichen Praxis verwendeten Lokalanaesthetika bei Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) eine vergleichende Aussage machen zu können, sollen hier die Arbeiten von RUNTE (51) und SIEGEL (52) dienen. Die Präparate ULTRACAIN-Arterenol, ULTRACAIN-Epinephrin, XYLESTESIN^{R} "Spezial" und XYLESTESIN^{R} "Forte" wurden ebenfalls unter

DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe von 5omg/kg untersucht. Ihre Auswertung mittels Probit-Analyse ergab für die LD_{50}:

	untere Vertrauensgrenze	LD_{50}	obere Vertrauensgrenze
ULTRACAIN-EPINEPHRIN 4%	139,omg/kg	152,o	166,1mg/kg
DIAZEPAM (VALIUM^{R})/ ULTRACAIN-EPINEPHRIN 4%	78,1mg/kg	9o,5	1o4,8mg/kg
ULTRACAIN-ARTERENOL 4%	116,4mg/kg	137,9	163,4mg/kg
DIAZEPAM (VALIUM^{R})/ ULTRACAIN-ARTERENOL 4%	68,1mg/kg	77,9	89,omg/kg
XYLESTESIN^{R}-S	1oo,7mg/kg	1o5,1	1o9,6mg/kg
DIAZEPAM (VALIUM^{R})/ XYLESTESIN^{R}-S	48,6mg/kg	55,5	63,4mg/kg
XYLESTESIN^{R}-F	98,5mg/kg	1o3,2	1o8,1mg/kg
DIAZEPAM (VALIUM^{R})/ XYLESTESIN^{R}-F	49,7mg/kg	58,5	68,9mg/kg

Dabei reiht sich XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% zwischen die Präparate XYLESTESIN^{R}-S und ULTRACAIN-Arterenol ein, während XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% in seiner Toxizität noch unter ULTRACAIN-Epinephrin liegt. Das Wirkungsspektrum, d.h. der Bereich von beginnender Letalitätswirkung bis 1oo % Todesfälle, ist von XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% am geringsten. Es liegt im Vergleich annähernd bei dem des XYLESTESIN^{R}-S und XYLESTESIN^{R}-F.
Abb. 15 (Anhang) Während ULTRACAIN besonders mit dem Vasokonstriktorzusatz Arterenol ohne DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe dem Wirkungsspektrum des XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN^{R} gleichkommt, kommt ULTRACAIN-Epinephrin unter Prämedikation dem XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% unter Prämedikation am nächsten. Abb. 16 (Anhang)

Ihrem Toxizitätsgrad nach geordnet, beginnend mit der höchsten toxischen Wirkung, ergibt sich nachstehende Reihenfolge:

ohne DIAZEPAM (VALIUM^{R}):	XYLESTESIN^{R}-F
	XYLESTESIN^{R}-S
	XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%
	ULTRACAIN-ARTERENOL
	ULTRACAIN-EPINEPHRIN
	XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg%
mit DIAZEPAM (VALIUM^{R}):	XYLESTESIN^{R}-S
5omg/kg	XYLESTESIN^{R}-F
	XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25mg%
	ULTRACAIN-ARTERENOL
	ULTRACAIN-EPINEPHRIN
	XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg%

XYLESTESIN^{R}-S wirkt also unter Prämedikation toxischer als XYLESTESIN^{R}-F, was ohne Prämedikation nicht der Fall war. Die Präparate XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% und XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% bleiben in ihrer Reihenfolge unverändert.

Was im Toxizitätsvergleich aller Präparate hervorzuheben ist, ist die wesentlich geringere Toxizität des XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%. Unter Prämedikation tritt dieser Unterschied bei geringeren Dosen nicht in Erscheinung, was auf die sich überlagernde Allein-Toxizität der DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe zurückzuführen ist. Im hohen Dosisbereich ist die geringere Toxizität des XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% wieder deutlich, da ab 17omg/kg nur noch dieses Präparat bei DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe unter der 1oo%igen Letalität bleibt; und das bis 22omg/kg.

Ein direkter Vergleich der Toxizitäten von DIAZEPAM (VALIUM^{R}) und den verschiedenen Lokalanaesthetika ist nicht möglich, da die jeweilige Anzahl der injizierten Mäuse differiert. Diese unterschiedliche Gruppengröße geht in die LD_{50}-Berechnung mit ein. Die Differenz der LD_{50}-Werte zwischen DIAZEPAM (VALIUM^{R}) und XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% bzw.

XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% ist jedoch so groß, daß eine Aussage über deren unterschiedliche Toxizität durchaus möglich ist. DIAZEPAM (VALIUM^{R}) wirkt in einem Dosisbereich von 63,3mg/kg schon zu 5o % letal, während die beiden anderen Präparate bei dieser Dosisgröße noch keinen Todesfall aufweisen. Die relativ sehr viel höhere Toxizität schlägt sich auch in der Präparatekombination nieder, wo wir gesehen haben, daß sich die Toxizitätsbereiche bei niedriger Lokalanaesthetikaapplikation nicht wesentlich unterscheiden. Man kann sogar sagen, die toxische Wirkung des DIAZEPAM (VALIUM^{R}) dominiert in diesen Bereichen.

Eine Toxizitätsabschwächung der Präparatekombination ließe sich erreichen, wenn die DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Dosierung verringert würde. Man müßte unter dem Eigentoxizitätsbereich des DIAZEPAM (VALIUM^{R}) bleiben, der nach RUDELT (5o) bereits bei 3mg/kg beginnt. Da jedoch die Letalitätsfälle erst bei 5omg/kg beginnen, ist diese große Reduktion wahrscheinlich gar nicht notwendig, um eine deutliche Toxizitätsabschwächung zu erhalten. Dazu kommt der positive Effekt, daß geringe Mengen DIAZEPAM (VALIUM^{R}) vor dem Lokalanaesthetikum injiziert antikonvulsive Wirkung zeigen, wie sie FEINSTEIN und Mitarb. (13) beschreiben.

An Untersuchungen mit Katzen konnten sie nachweisen, daß Krämpfe und Muskelstarre nach Intoxikation mit dem Lokalanaesthetikum Lidocain durch vorherige Verabreichung von o,3mg/kg DIAZEPAM (VALIUM^{R}) verhindert werden.

Daß DIAZEPAM (VALIUM^{R}) auf den krampfauslösenden Effekt der Lokalanaesthetika hemmend wirkt, berichten auch MOORE und BRIDENBAUG (41). Sie weisen jedoch darauf hin, daß dies die ausschließliche Wirkung des DIAZEPAM (VALIUM^{R}) bei Lokalanaesthetika-Intoxikation ist. Während RANDALL und Mitarb. (48), ZBINDEN und RANDALL (78) und DALEN und Mitarb. (9) doch von kardiovaskulären Wirkungen des DIAZEPAM (VALIUM^{R}) berichten, wenn diese auch gering seien.

"Die Toxizität der Lokalanaesthetika wird durch DIAZEPAM (VALIUM^{R}) nicht nennenswert beeinflußt, da die eigentliche Todesursache in der kardiovaskulären Depression liegt, für die DIAZEPAM (VALIUM^{R}) keinen Schutzeffekt aufweist" zitiert nach L. MOORE und BRIDENBAUG (41). Aber gerade die Form der kardiovaskulären Depression war als Intoxikationserscheinung unter DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe gehäuft. Das bestätigt zwar, daß DIAZEPAM (VALIUM^{R}) für diese Todesursache keinen Schutzeffekt aufweist, sondern im Gegenteil die von RANDALL und Mitarb. (48) beobachtete geringe kardiovaskuläre Wirkung in Kombination mit dem Lokalanaesthetikum selbst verstärkt wird.

Eine noch zu diskutierende Frage ist, ob die ermittelte Toxizitätssteigerung bei DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe, aus den vorliegenden Versuchen mit weißen Mäusen auf den Menschen übertragen werden kann.

"Die beim Tier ermittelten Dosierungen lassen sich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, weil hier neben dem Körpergewicht auch die Konstitution und die vegetative Reaktionslage eine Rolle spielen." (LEHNERT (35))

Ferner muß bei der Beurteilung von Tierexperimenten berücksichtigt werden, daß mit gesunden Tieren gearbeitet wird, während im zahnärztlichen Bereich oft mit hyperämischen Zuständen am Ort gerechnet werden muß und damit eine Resorptionsbeschleunigung eintritt (KRÖNING (32)).

Die Applikationsart spielt ebenfalls eine Rolle. Sie war in den vorliegenden Untersuchungen intraperitoneal. Zu denken ist deshalb, daß vom Zahnarzt eine intraoralsubmuköse Toxizitätsbeurteilung gewünscht wird.

Die Signifikanz der Ergebnisse lassen meiner Meinung nach unter den oben erwähnten Einschränkungen einen Schluß auf die Verwendung beim Menschen zu.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In Versuchen an weißen Mäusen sollte geklärt werden, ob durch DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Prämedikation die Toxizität von Lokalanaesthetika zunimmt.

Als Testsubstanzen wurden XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% und XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% verwendet.

Die Untersuchungen waren aufgeteilt in Vorversuche und Hauptversuche. Die Vorversuche zeigten die Verhaltensweise der Versuchstiere bei Injektion der verwendeten Präparate in Abhängigkeit zur Dosis auf. In den Hauptversuchen wurde die LD_{50} ohne und mit DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe an Gruppen von jeweils 2o Mäusen ermittelt. Die Gesamtzahl der verwendeten Mäuse über alle Versuche betrug 657 Tiere.

Die LD_{50} wurde nach drei verschiedenen Methoden errechnet, wobei keine wesentlichen Differenzen und keine statistischen Auffälligkeiten gefunden wurden.

Auf Grund dieser Untersuchung und der statistischen Absicherung auf dem 95%-Niveau lassen sich die aufgeworfenen Fragen wie folgt beantworten:

1. a) Die LD_{50} von XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% liegt bei 114,4mg/kg. Die LD_{50} von XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% liegt bei 196,omg/kg.

1. b) Diese Dosis weicht von den in der Literatur angegebenen Werten ab. Die gefundene LD_{50} liegt höher, sie deckt sich jedoch mit den Arbeiten von RUNTE (51) und SIEGEL (52).

2. Die Toxizitätsgrenze von XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% sowie von XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33mg%

änderte sich unter DIAZEPAM (VALIUM^{R})-Vorgabe signifikant. Für XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% / DIAZEPAM (VALIUM^{R}) trat eine Steigerung um 47,4 % für XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% / DIAZEPAM (VALIUM^{R}) um 56,6 % ein.

3. Die Signifikanz der Untersuchungsergebnisse läßt unter Berücksichtigung der Übertragbarkeit von Tierversuchen auf den Menschen die Aussage für die tägliche Praxis zu, daß bei Prämedikation mit DIAZEPAM (VALIUM^{R}) die angegebene Höchstdosis des verwendeten Lokalanaesthetika um 1/3 gesenkt werden sollte.

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) erhöht die Toxizität der Lokalanaesthetika XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% und XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. AB ASTRA, Medizinische Abteilung: Citanest, Pharmakologie und Klinik, Södertälje 1963, zit. n. BRAND, R.: Klinische und experimentelle Untersuchungen mit dem Lokalanaesthetikum XYLONEST 3o

2. ADLER, P. u. KOSCAR, L.: Über den Blutdruckeffekt einiger neuer Lokalanaesthetika; Anaesthesist 7, H. 5, S. 192 (1958) zit. n. STRITZINGER, H.: Todesfälle nach Lokalanaesthesie, Med. Diss. Berlin 1965

3. ADLER, P. u. URI, J.: Zahnärztliche Lokalanaesthesie, C. Hanser, München 1952, zit. n. WÖRNER, H. und MAYER, R.: Klinische Erfahrungen mit Ultracain^{R}; Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, Vorabdruck zur 1o1. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Kiel am 2. - 5. Okt. 1975, 11 - 14 (1976)

4. AUBERGER, H.G.: Praktische Lokalanaesthesie; 3. überar. u. erw. Auflage, Thieme, Stuttgart 1974

5. BANZIGER, R.F.: Antconvulsant properties of chlordiazepoxide, diazepam and certain other 1,4 benzodiazepins; Arch. int. Pharmacodyn. 154, 131 - 136 (1965), zit. n. RUDELT, C.: Einfluß von Diazepam auf die durch Lokalanaesthetika verursachten Krämpfe bei weißen Mäusen, Med. Diss. Hamburg 1976

6. BEHRENS, B. u. KÄRBER, G.: Wie sind Reihenversuche für biologische Auswertungen am zweckmäßigsten anzuordnen; Naunyn - Schmiedebergs Arch. 177, 379 (1935), zit. n. THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

7. BOAKES, A.I., LAURENCE, D.R., LOVEL, K.W., O'NEIL, R. zit. n. SITZMANN, F., LINDORF, H.H.: Vergleichende experimentelle Reizschwellenmessung der Wirkung des Lokalanästhetikums Ultracain^{R} (Carticain); Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, Vorabdruck zur 1o1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Kiel am 2. - 5. Okt. 1975, 5 - 7 (1976)

8. BRAUN, M. u. LÄWEN, A.: Die örtliche Betäubung; John. Ambr. Barth, Leipzig 1951

9. DALEN, J.E., EVANS, G.L., BANAS, J.S., BROOKS, H.L., PARASKOS, J.A. and DEXTER, L.: The hemodynamic and respiratory effekt of diazepam (VALIUM^{R}), zit. n. ESSER, E., ISERLOH, A. u. TETSCH, P.: Zum Problem der Schmerzbekämpfung und Streßminderung bei kieferchirurgischen Eingriffen in Lokalanaesthesie; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 28, 1o16 - 1o2o (1973)

1o. DAUM, Y.: L 67 - Untersuchungen über ein neues Lokalanaesthetikum, Med. Diss. Bern 1963, zit. n. BRAND, R.: Klinische und experimentelle Untersuchungen mit dem Lokalanaesthetikum XYLONEST 3o, Med. Diss. Marburg 1967

11. ESSER, E., BRISSE, B. u. ISERLOH, A.: Herz-, Kreislauf-, Stoffwechsel- und Ventilationsverhalten bei kieferchirurgischen Eingriffen in Analgo-Sedierung; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 27, 876 - 88o (1972)

12. ESSER, E., ISERLOH, A. u. TETSCH, P.: Zum Problem der Schmerzbekämpfung und Streßminderung bei kieferchirurgischen Eingriffen in Lokalanaesthesie; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 28, 1o16 - 1o2o (1973)

13. FEINSTEIN, M.B., LENARD, W., MATHIAS, J.: The antagonism of localanaesthetic induced convulsions by the benzodiazepine derivate diazepam; Arch. int. Pharmacodyn. 187, 144 - 154 (197o)

14. FINSTERER, U.: Systematische Komplikationen der zahnärztlichen Lokalanaesthesie; Freier Zahnarzt 11, 95 (1977)

15. FREITAG, V.: Sind Vasokonstringentien eine wesentliche Ursache der Zwischenfälle in der Lokalanaesthesie; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 21, 1258 (1966), zit. n. ESSER, E., ISERLOH, A. u. TETSCH, P.: Zum Problem der Schmerzbekämpfung und Streßminderung bei kieferchirurgischen Eingriffen in Lokalanaesthesie; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 28, 1o16 - 1o2o (1973)

16. FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O. u. BENZER, H.: Lehrbuch der Anästhesiologie und Wiederbelebung; 2. neubearb. u. erw. Auflage, Berlin- Heidelberg - New York 1971

17. GÖNNERT, R.: zit. n. THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

18. GORDONOFF, STEUBE, SACHS, BERNSHMEILER: zit. n. KILLIAN, H.: Lokalanaesthesie und Lokalanaesthetika; Thieme-Verlag, Stuttgart 1973

19. HARNISCH, H.: Über gefäßkontrahierende Zusätze bei der örtlichen Betäubung unter besonderer Berücksichtigung des links-Arterenols; Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Vorträgen, Heft 12, 165, Carl Hanser-Verlag 1952, zit. n. STRITZINGER, H.: Todesfälle nach Lokalanaesthesie, Med. Diss. Berlin 1965

2o. HARNISCH, H.: Zur Toxizität des Xylocains; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 7, 38o (1952)

21. HARNISCH, H.: Ist eine individuelle Dosierung der Vasokonstringetien bei der Lokalanaesthesie zweckmäßig; ZWR 61, 579 (196o)

22. HARNISCH, H.: Über die Zwischenfälle bei der örtlichen Betäubung; Zahnärztliche Rundschau 6o, H. 15/16, 3o7 (1951)

23. HARNISCH, H. u. HATTEMER, A.J.: Zur Toxikologie lokalanaesthesierender Mittel; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 6, H. 6, 293 (1951)

24. HERRMANN, M.: Die Intoxikation durch Lokalanaesthetika in der zahnärztlichen Praxis; Zahnärztliche Welt 84, 646 (1975)

25. HURST, E.W.: zit. n. THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

26. KACLOVA, J. u. NESNEDALOVA, R.: Prämedikation und Psychopharmaka bei zahnärztlicher Behandlung ängstlicher Kinder;
Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 8o, 366 (197o), zit. n. LORBER, C.G.: Zwischenfälle bei der zahnärztlichen Lokalanaesthesie;
ZWR 23 - 24, 1o81 - 1o83 (1975)

27. KHATIR, M.: Prämedikation vor ambulanten zahnärztlichen Eingriffen;
Die Quintessenz 11, 43 - 44 (1976)

28. KÄRBER, G.: Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche;
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 162, 48o (1931), zit. n. THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

29. KIELHOLZ, P.: Psychopharmaka in der Zahnheilkunde und Drogenabhängigkeit;
Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 84, 1ooo7 (1974), zit. n. LORBER, C.G.: Zwischenfälle bei der zahnärztlichen Lokalanaesthesie;
ZWR 23 - 24, 1o81 - 1o83 (1975)

3o. KILLIAN, H.: Lokalanaesthesie und Lokalanaesthetika;
Thieme-Verlag, Stuttgart 1973

31. KILLIAN, H.: Die Komplikationen der Lokalanaesthesie;
Anästhesist 1o, 294 (1961)

32. KRÖNIG, D.: Die Intoxikation der Lokalanaesthetika bei zahnärztlichen Eingriffen;
Med. Diss. Berlin 1973

33. KRÜGER, E.: Dosierungsprobleme bei der Lokalanaesthesie in der zahnärztlichen Praxis;
Die Quintessenz 11, 2172 (1976)

34. KRÜGER, E.: Zentrale Schmerzausschaltung in der zahnärztlichen Praxis;
Die Quintessenz 7, 1977, Referat Nr. 5622

35. LEHNERT, S.: Allgemeine Komplikationen bei Lokalanaesthesie;
Dtsch. Zahnärzteblatt 19, 791 (1965)

36. LIEBL: zit. n. BRAUN, M. u. LÄWEN, A.: Die örtliche Betäubung;
Joh. Ambr. Barth, Leipzig 1951

37. LITCHFIELD, J.T.: zit. n. THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Stuttgart;
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

38. LORBER, C.G.: Zwischenfälle bei der zahnärztlichen Lokalanaesthesie;
ZWR, 23 - 24, 1o81 - 1o83 (1975)

39. LÜLLMANN, H.: Zum Wirkungsmechanismus der Lokalanaesthesie;
Zahnärztliche Praxis 18, 171 (1967), zit. n. KRÖNING, D.: Die Intoxikation durch Lokalanaesthetika bei zahnärztlichen Eingriffen;
Med. Diss. Berlin 1973

4o. MATHIS, H. u. WINKLER, W.: Zahnheilkunde und innere Medizin;
Joh. Ambr. Barth, Leipzig 1956

41. MOORE, D.C., BRIDENBAUGH, L.D.: Oxygen: The antidote for systemic toxic reactions from local anaesthetic drugs;
J. Amer. med. Ass. 174, 842 - 847 (196o)

42. MÜHLEMANN u. PORTMANN: Zit. n. ESSER, E., BRISSE, B. u. ISERLOH, A.: Herz-, Kreislauf-, Stoffwechsel- und Ventilationsverhalten bei kieferchirurgischen Eingriffen in Analgo-Sedierung;
Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 27, 876 - 88o (1972)

43. NOLTE, H. u. OEHMIG: zit. n. FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O. u. BENZER, H.: Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung, 2. neubearb. und erw. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York 1971

44. OSSWALD, M. u. MIELER, J.: Zum Verhalten der Psyche bei Zwischenfällen während der Lokalanaesthesie; Dtsch. Stomat. 13, 77o (1965), zit. n. ESSER, E., ISERLOH, A. u. TETSCH, P.: Zum Problem der Schmerzbekämpfung und Streßminderung bei kieferchirurgischen Eingriffen in Lokalanaesthesie; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 28, 1o16 - 1o2o (1973)

45. PFEIFER, R.: Über allergische Reaktionen bei der örtlichen Betäubung in der Zahnheilkunde; Deutsches Zahnärzteblatt 12, 85 (1958)

46. PFEIFER, R.: Prämedikation für die Lokalanaesthesie; Zahnärztliche Welt, Heidelberg 21, 939 (197o)

47. PODLESCH, I., KLIESER, H.P. u. RABANUS, T.: Maßnahmen zur Sedierung unkooperativer und ängstlicher Patienten in der zahnärztlichen Praxis; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 29, 912 - 914 (1974)

48. RANDALL, L.O., HEISE, G.A., SCHALLEK, W., BAGDON, R.E., BANZIGER, R., BORIS, A., MOE, R.A. u. ABRAMS, W.B.: Pharmacological and clinical studies on Valium®, a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class; Curr. ther. Res. 3, 4o5 - 425 (1961)

49. ROST, A.: Über die Häufigkeit intravasaler Injektionen und deren Vermeidung; Dtsch. Zahnärzteblatt 13, 699 (1959)

5o. RUDELT, C.: Einfluß von Diazepam auf die durch Lokalanästhetika verursachten Krämpfe bei weißen Mäusen; Med. Diss. Hamburg 1976

51. RUNTE, H.: Toxizitätssteigerung von Lokalanaesthetika unter Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM®); noch nicht veröffentlicht.

52. SIEGEL, P.: Toxizitätssteigerung von Lokalanaesthetika unter Vorgabe von DIAZEPAM (VALIUM®); noch nicht veröffentlicht.

53. SITZMANN, F., LINDORF, H.H.: Vergleichende experimentelle Reizschwellenmessung der Wirkung des Lokalanästhetikums Ultracain^{R} (Carticain);
Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift, Vorabdruck zur 1o1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Kiel am 2. - 5. Okt. 1975, 5 - 7 (1976)

54. SOEHRING, zit. n. ESSER, E., BRISSE, B. u. ISERLOH, A.: Herz-, Kreislauf-, Stoffwechsel- und Ventilationsverhalten bei kieferchirurgischen Eingriffen in Analgo-Sedierung;
Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 27, 876 - 88o (1972)

55. SONNABEND, E. u. MASCHINSKI, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Toxizität von Carticain und Lidocain;
Detsch. Zahnärztliche Zeitschrift, Vorabdruck zur 1o1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Kiel am 2. - 5. Okt. 1975, 3 - 4 (1976)

56. SPIEGEL, A.: zit. n. THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

57. SWOAP, O.F.: zit. n. THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

58. SCHIJATSCHKY, M.: Lebensbedrohende Zwischenfälle in der zahnärztlichen Praxis;
Die Quintessenz, Berlin 197o

59. SCHILLI, W.: Gefäßverengende Zustände bei Lokalanaesthetika-Lösungen;
Die Quintessenz 12, 23 - 27 (1976)

6o. SCHILLI, W.: Allgemeine Zwischenfälle in der zahnärztlichen Praxis und deren Behandlung;
Praxis der Zahnheilkunde, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1969

61. SCHMIDT, R.F. u. THEWS, G.: Einführung in die Physiologie des Menschen;
17. völl. neubearb. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976

62. SCHÖN, F.: Theorie und Praxis der all. Anästhesie; Hanser-Verlag, München 1952

63. SCHÖN, F.: Die Rolle des Adrenalins bei allgemeinen Zwischenfällen; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 15, 1o6 (1961)

64. SCHUCHARDT, K. u. SCHÖN, F.: Schmerzausschaltung und Schmerzbekämpfung (1956) in: HÄUPL, MEYER, SCHUCHARDT: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (1953)

65. SCHULTE, W.: Zwischenfälle bei der örtlichen Betäubung, Prophylaxe und Therapie; Deutscher Zahnärztekalender, Hanser-Verlag, München 1966

66. STERNBACH: zit. n. ESSER, E., BRISSE, B. u. ISERLOH, A.: Herz-, Kreislauf-, Stoffwechsel- und Ventilationsverhalten bei kieferchirurgischen Eingriffen in Analgo-Sedierung; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 27, 876 - 88o (1972)

67. STÖCKER, L.: Narkose; 2. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart 1969

68. STÖCKER, L.: Prämedikationseffekte auf Bronchialwiderstand und Atmung; Berlin, Heidelberg, New York 1971, Springer-Verlag

69. STRITZINGER, H.: Todesfälle nach Lokalanaesthesie; Med. Diss. Berlin 1965

7o. TETSCH, P.: Vergleichende Untersuchungen über den Katechinaminspiegel im Blutplasma bei Lokalanaesthesie mit und ohne Zusatz von Sympathomimetika; Chirurg 43, 71 (1972)

71. TETSCH, P., BRISSE, B. u. EISMAN, U.: Einfluß von Betadrenol® auf das Kreislauf- und Stoffwechselverhalten bei kieferchirurgischen Eingriffen in lokaler Schmerzausschaltung; Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 28, 1o11 - 1o15 (1973)

72. THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

73. TRIADAN, H., ZBINDEN, D.H. u. RÖTTIG, E.: Prämedikation überängstlicher Patienten in der zahnärztlichen Praxis;
Schweiz. Mschr. Zahnheilkunde 8o, 1213 (197o),
zit. n. LORBER, C.G.: Zwischenfälle bei der zahnärztlichen Lokalanaesthesie, ZWR 23 - 24, 1o81 - 1o83 (1975)

74. WEISS, P., SCHMID, E., ZICHA, L., SÜSS, G., SÜSS, E.: Untersuchung über die emotionelle Belastung verschiedener zahnärztlicher Eingriffe an Hand der Nebennierenmark- und Nebennierenrindenfunktion;
Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 2o, 638 (1965),
zit. n. ESSER, E., BRISSE, B. u. ISERLOH, A.: Herz-, Kreislauf-, Stoffwechsel- und Ventilationsverhalten bei kieferchirurgischen Eingriffen in Analgo-Sedierung;
Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift 27, 876 - 88o (1972)

75. WILCOXON, F.: zit. n. THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

76. WÖRNER, H.: Zwischenfälle bei der Lokalanaesthesie;
ZWR 2, 57 - 6o (1977)

77. WÖRNER, H. u. MAYER, R.: Klinische Erfahrungen mit Ultracain®;
Dtsch. Zahnärztliche Zeitschrift, Vorabdruck zur 1o1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Kiel am 2. - 5. Okt. 1975, 11 - 14 (1976)

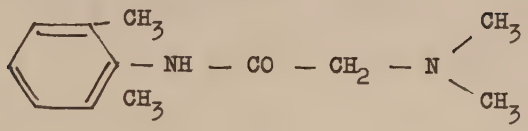
78. ZBINDEN, G. u. RANDALL, L.O.: Pharmacology of benzodiazepines: Laboratory and clinical correlations;
Advanc. Pharmacol. 5, 213 - 291 (1967)

79. ZETKIN u. SCHALDACH: Wörterbuch der Medizin;
Thieme-Verlag, Stuttgart 1974

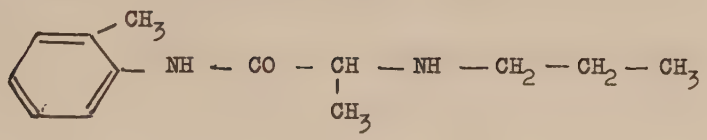
Anhang Abb. 1

Die chemische Struktur von

a) Prilocain



b) Lidocain



Anhang Abb. 2

Die Strukturformel von

a) Vasopressin

H - CyS - Tyr - Phe - Glu(NH_2) - Asp(NH_2) - CyS -
1 2 3 4 5 6

Pro - LyS Gly(NH_2)
7 8 9

b) Felypressin

H - CyS - Phe - Phe - Glu(NH_2) - Asp(NH_2) - CyS -

Pro - LyS - Gly(NH_2)

Anhang Abb. 3

Umrechnungstabelle der Dosis von mg/kg in zu injizierende ml, bezogen auf das tatsächliche Mausgewicht bei Versuchsbeginn.

XYLOCAIN^{R} - 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%
1ooo ml = 1ooo g, 1 ml = o,o2 g = 2o mg, 5 ml = 1oo mg

mg/kg	3o	6o	7o	8o	9o	1oo	1o5	11o
≙ ml/kg 2 %	1,5o	3,oo	3,5o	4,oo	4,5o	5,oo	5,25	5,5o
ml								
Mausgewicht								
15 g	o,o2	o,o5	o,o5	o,o6	o,o6	o,o8	o,o8	o,o8
16 g	o,o2	o,o5	o,o6	o,o6	o,o6	o,o8	o,o8	o,o9
17 g	o,o3	o,o5	o,o6	o,o7	o,o7	o,o9	o,o9	o,o9
18 g	o,o3	o,o5	o,o6	o,o7	o,o8	o,o9	o,o9	o,1o
19 g	o,o3	o,o6	o,o7	o,o8	o,o9	o,1o	o,1o	o,1o
2o g	o,o3	o,o6	o,o7	o,o8	o,o9	o,1o	o,1o	o,11
21 g	o,o3	o,o6	o,o7	o,o8	o,o9	o,11	o,11	o,12
22 g	o,o3	o,o7	o,o8	o,o9	o,1o	o,11	o,11	o,12
23 g	o,o3	o,o7	o,o8	o,o9	o,1o	o,12	o,12	o,13
24 g	o,o4	o,o7	o,o8	o,1o	o,1o	o,12	o,12	o,13
25 g	o,o4	o,o8	o,o9	o,1o	o,11	o,13	o,13	o,14

Anhang Abb. 3 (Fortsetzung)

Umrechnungstabelle der Dosis von mg/kg in zu injizierende ml, bezogen auf das tatsächliche Mausgewicht bei Versuchsbeginn

XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%
1ooo ml = 1ooo g, 1 ml = o,o2 g = 2o mg, 5 ml = 1oo mg

mg/kg	12o	125	13o	14o	16o	18o	2oo
≙ ml/kg 2 %	6,oo	6,25	6,5o	7,oo	8,oo	9,oo	1o,o
ml							
Mausgewicht							
15 g	o,o9	o,o9	o,1o	o,11	o,12	o,14	o,15
16 g	o,1o	o,1o	o,1o	o,11	o,13	o,14	o,16
17 g	o,1o	o,11	o,11	o,12	o,14	o,15	o,17
18 g	o,11	o,11	o,12	o,13	o,14	o,16	o,18
19 g	o,11	o,12	o,12	o,13	o,15	o,17	o,19
2o g	o,12	o,13	o,13	o,14	o,16	o,18	o,2o
21 g	o,13	o,13	o,14	o,15	o,17	o,19	o,21
22 g	o,13	o,14	o,14	o,15	o,18	o,2o	o,22
23 g	o,14	o,14	o,15	o,16	o,18	o,21	o,23
24 g	o,14	o,15	o,16	o,17	o,19	o,22	o,24
25 g	o,15	o,16	o,16	o,18	o,2o	o,23	o,25

Anhang Abb.4

Umrechnungstabelle der Dosis von mg/kg in zu injizierende ml, bezogen auf das tatsächliche Mausgewicht bei Versuchsbeginn

XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%
1ooo ml = 1ooo g, 1 ml = o,o3 g = 3o mg, 3,33 ml = 1oo mg

mg/kg	3o	6o	7o	8o	9o	1oo	11o	12o
≙ ml/kg 3%	o,99	1,99	2,33	2,66	2,99	3,33	3,67	4,oo
ml								
Mausgewicht								
15 g	o,o1	o,o3	o,o3	o,o4	o,o4	o,o5	o,o6	o,o6
16 g	o,o2	o,o3	o,o4	o,o4	o,o5	o,o5	o,o5	o,o6
17 g	o,o2	o,o3	o,o4	o,o5	o,o5	o,o6	o,o6	o,o7
18 g	o,o2	o,o4	o,o4	o,o5	o,o5	o,o6	o,o7	o,o7
19 g	o,o2	o,o4	o,o4	o,o5	o,o6	o,o6	o,o7	o,o8
2o g	o,o2	o,o4	o,o5	o,o5	o,o6	o,o7	o,o7	o,o8
21 g	o,o2	o,o4	o,o5	o,o6	o,o6	o,o7	o,o8	o,o8
22 g	o,o2	o,o4	o,o5	o,o5	o,o7	o,o7	o,o8	o,o9
23 g	o,o2	o,o5	o,o5	o,o6	o,o7	o,o8	o,o8	o,o9
24 g	o,o2	o,o5	o,o6	o,o6	o,o7	o,o8	o,o9	o,1o
25 g	o,o2	o,o5	o,o6	o,o7	o,o7	o,o8	o,o9	o,1o

Anhang Abb. 4 (Fortsetzung)

Umrechnungstabelle der Dosis von ml/kg in zu injizierende ml, bezogen auf das tatsächliche Mausgewicht bei Versuchsbeginn

XYLONEST^{R} - 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%
1ooo ml = 1ooo g, 1 ml = o,o3 g = 3o mg, 3,33 ml = 1oo mg

mg/kg	13o	14o	16o	18o	2oo	22o	24o	26o
= ml/kg 3 %	4,33	4,67	5,33	6,oo	6,67	7,33	8.oo	8,67
ml								
Mausgewicht								
15 g	o,o6	o,o7	o,o8	o,o9	o,1o	o,11	o,12	o,13
16 g	o,o7	o,o8	o,o9	o,1o	o,11	o,12	o,13	o,14
17 g	o,o7	o,o8	o,o9	o,1o	o,11	o,12	o,14	o,15
18 g	o,o8	o,o8	o,1o	o,11	o,12	o,13	o,14	o,16
19 g	o,o8	o,o9	o,1o	o,11	o,13	o,14	o,15	o,16
2o g	o,o9	o,o9	o,11	o,12	o,13	o,15	o,16	o,17
21 g	o,o9	o,1o	o,11	o,13	o,14	o,15	o,17	o,18
22 g	o,1o	o,1o	o,12	o,13	o,15	o,16	o,18	o,19
23 g	o,1o	o,11	o,12	o,14	o,15	o,17	o,18	o,2o
24 g	o,1o	o,11	o,13	o,14	o,16	o,18	o,19	o,21
25 g	o,11	o,12	o,13	o,15	o,17	o,18	o,2o	o,22

Anhang Abb. 5

Umrechnungstabelle der Dosis von ml/kg in zu injizierende ml, bezogen auf das tatsächliche Mausgewicht bei Versuchsbeginn

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) o,5 %
1ooo ml = 1ooo g, 1 ml = o,oo5 g = 5 mg, 2o ml = 1oo mg

mg/kg	4o	45	5o	55	6o	65	7o	75	8o
= ml/kg	8,oo	9,oo	1o,o	11,o	12,o	13,o	14,o	15,o	16,o
ml									
Mausgewicht									
15 g	o,12	o,14	o,15	o,17	o,18	o,2o	o,21	o,23	o,24
16 g	o,13	o,14	o,16	o,18	o,19	o,21	o,22	o,24	o,26
17 g	o,14	o,15	o,17	o,19	o,2o	o,22	o,24	o,26	o,27
18 g	o,14	o,16	o,18	o,2o	o,22	o,23	o,25	o,27	o,29
19 g	o,15	o,17	o,19	o,21	o,23	o,25	o,27	o,29	o,3o
2o g	o,16	o,18	o,2o	o,22	o,24	o,26	o,28	o,3o	o,32
21 g	o,17	o,19	o,21	o,23	o,25	o,27	o,29	o,32	o,34
22 g	o,18	o,2o	o,22	o,24	o,26	o,29	o,31	o,33	o,35
23 g	o,18	o,21	o,23	o,25	o,28	o,3o	o,32	o,35	o,37
24 g	o,19	o,22	o,24	o,26	o,29	o,31	o,34	o,36	o,38
25 g	o,2o	o,23	o,25	o,28	o,3o	o,33	o,35	o,38	o,4o

Anhang Abb. 6

Tabellarische Zusammenstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei 5 Kontrollen nach Injektion von

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) o,5 %

Dosis mg/kg / Kontrolle	45	5o	55	6o	65	7o	75	8o	9o
15 Min	o	o	o	o	o	1	1	1	4
	o%	o%	o%	o%	o%	16,7%	16,7%	16,7%	66,6%
12 Std	o	o	o	o	o	1	1	6	6
	o%	o%	o%	o%	o%	16,7%	16,7%	1oo %	1oo %
24 Std	o	1	2	2	2	3	1	6	6
	o%	16,7%	33,3%	33,3%	33,3%	5o,o%	16,7%	1oo %	1oo %
36 Std	o	1	2	2	2	3	5	6	6
	o%	16,7%	33,3%	33,3%	33,3%	5o,o%	83,3%	1oo %	1oo %
48 Std	o	1	2	3	3	4	5	6	6
	o%	16,7%	33,3%	5o,o%	5o,o%	66,6%	83,3%	1oo %	1oo %

Anhang Abb. 7

Tabellarische Zusammenstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei 5 Kontrollen nach Injektion von

XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% bzw.
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%

Berücksichtigung findet die Letalität in Stück und %
V = 5o mg/kg DIAZEPAM (VALIUM^{R})

Dosis mg/kg Kontrolle	o3o	V/o3o	o7o	V/o7o	o8o	V/o8o	o9o	V/o9o	1oo	V/1oo
15 Min	o	1	o	5	o	3	1	14	3	18
	o%	5%	o%	25%	o%	15%	5%	7o%	15%	9o%
12 Std	o	3	o	8	o	7	2	18	3	19
	o%	15%	o%	4o%	o%	35%	1o%	9o%	15%	95%
24 Std	o	3	o	8	o	1o	2	18	3	19
	o%	15%	o%	4o%	o%	5o%	1o%	9o%	15%	95%
36 Std	o	3	o	8	o	1o	2	18	3	19
	o%	15%	o%	4o%	o%	5o%	1o%	9o%	15%	95%
48 Std	o	3	o	9	o	1o	2	18	3	2o
	o%	15%	o%	45%	o%	5o%	1o%	9o%	15%	1oo%

Anhang Abb. 7 (Fortsetzung)

Tabellarische Zusammenstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei 5 Kontrollen nach Injektion von

XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% bzw.
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%

Berücksichtigung findet die Letalität in Stück und %
V = 5o mg/kg DIAZEPAM (VALIUM^{R})

Dosis mg/kg / Kontrolle	11o	V/11o	12o	V/12o	13o	V/13o	14o	V/14o
15 Min	9		11		16		2o	
	45%		55%		8o%		1oo%	
12 Std	9		11		16		2o	
	45%		55%		8o%		1oo%	
24 Std	9		11		16		2o	
	45%		55%		8o%		1oo%	
36 Std	9		11		16		2o	
	45%		55%		8o%		1oo%	
48 Std	9		11		16		2o	
	45%		55%		8o%		1oo%	

Anhang Abb. 8

Tabellarische Zusammenstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei 5 Kontrollen nach Injektion von

XYLONEST^{R} - 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% bzw.
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%

Berücksichtigung findet die Letalität in Stück und %
V = 5o mg/kg DIAZEPAM (VALIUM^{R})

Dosis mg/kg Kontrolle	o3o	V/o3o	o8o	V/o8o	1oo	V/1oo
	o	o	o	o	o	9
15 Min	o%	o%	o%	o%	o%	45%
	o	2	o	4	o	12
12 Std	o%	1o%	o%	2o%	o%	6o%
	o	2	o	6	o	13
24 Std	o%	1o%	o%	3o%	o%	65%
	o	2	o	6	o	13
36 Std	o%	1o%	o%	3o%	o%	65%
	o	2	o	6	o	13
48 Std	o%	1o%	o%	3o%	o%	65%

Anhang Abb. 8 (Fortsetzung)

Tabellarische Zusammenstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei 5 Kontrollen nach Injektion von

XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% bzw.
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%

Berücksichtigung findet die Letalität in Stück und %
V = 5o mg/kg DIAZEPAM (VALIUM^{R})

Dosis mg/kg Kontrolle	14o	V/14o	155	V/155	16o	V/16o	18o	V/18o
15 Min	o	16	2		3	16	6	17
	o%	8o%	1o%		15%	8o%	3o%	85%
12 Std	o	16	2		3	16	6	17
	o%	8o%	1o%		15%	8o%	3o%	85%
24 Std	o	16	2		3	17	6	17
	o%	8o%	1o%		15%	85%	3o%	85%
36 Std	o	16	2		3	17	6	17
	o%	8o%	1o%		15%	85%	3o%	85%
48 Std	o	16	2		3	17	6	17
	o%	8o%	1o%		15%	85%	3o%	85%

Anhang Abb. 8 (Fortsetzung)

Tabellarische Zusammenstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei 5 Kontrollen nach Injektion von

XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% bzw.
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%

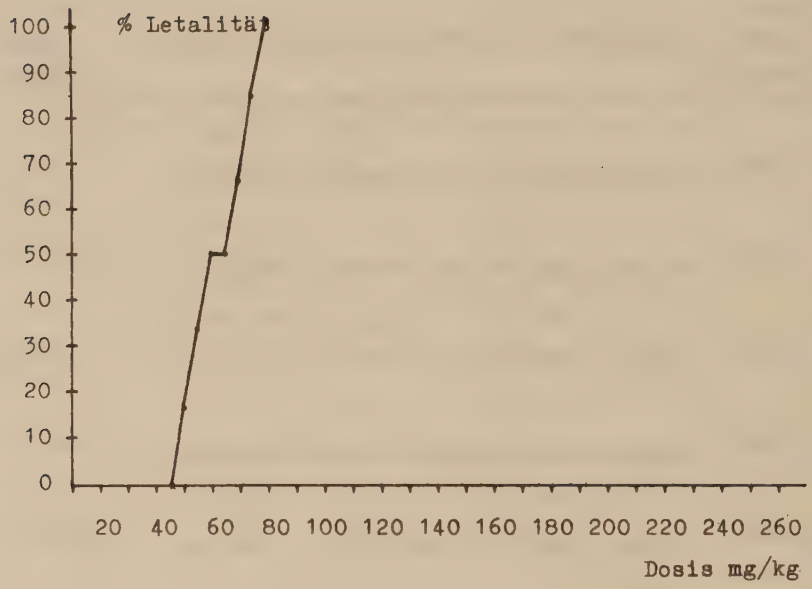
Berücksichtigung findet die Letalität in Stück und %
V = 5o mg/kg DIAZEPAM (VALIUM^{R})

Dosis mg/kg Kontrolle	2oo	V/2oo	22o	V/22o	24o	V/24o	26o	V/26o
15 Min	2	14	15	2o	18		2o	
	1o%	7o%	75%	1oo%	9o%		1oo%	
12 Std	7	17	15	2o	19		2o	
	35%	85%	75%	1oo%	95%		1oo%	
24 Std	7	17	15	2o	19		2o	
	35%	85%	75%	1oo%	95%		1oo%	
36 Std	7	17	15	2o	19		2o	
	35%	85%	75%	1oo%	95%		1oo%	
48 Std	7	17	15	2o	19		2o	
	35%	85%	75%	1oo%	95%		1oo%	

Anhang Abb. 9

Graphische Darstellung der Einzelergebnisse der Dosis-Wirkungs-Beziehung von

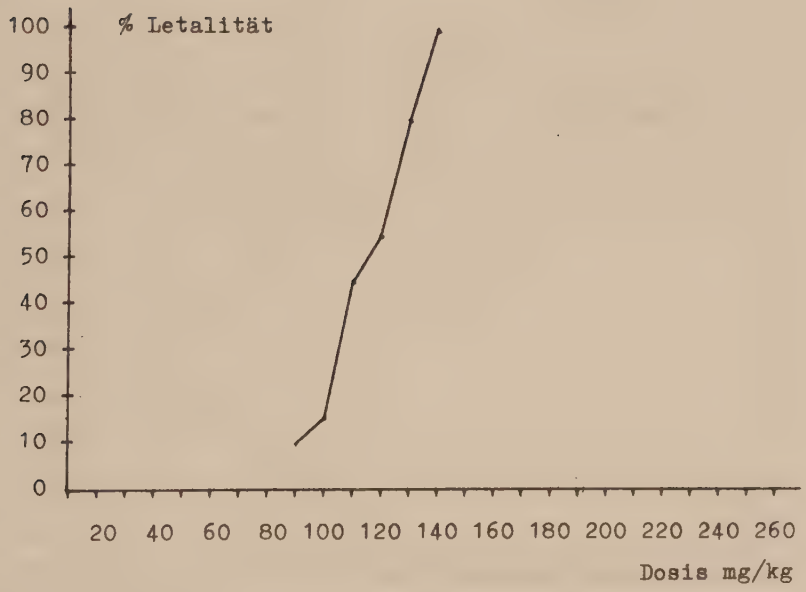
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) o,5 %



Anhang Abb. 1o

Graphische Darstellung der Einzelergebnisse der Dosis-Wirkungs-Beziehung von

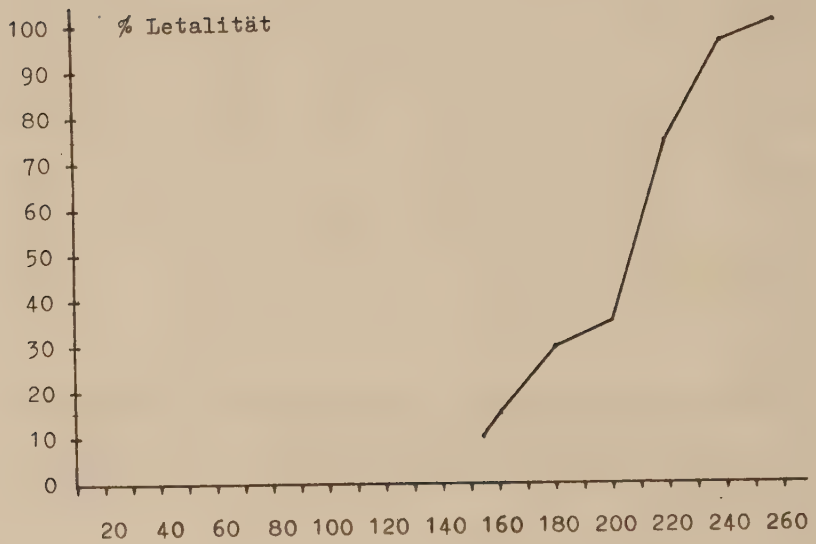
XYLOCAIN^{R} - 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%



Anhang Abb. 11

Graphische Darstellung der Einzelergebnisse der Dosis-Wirkungs-Beziehung von

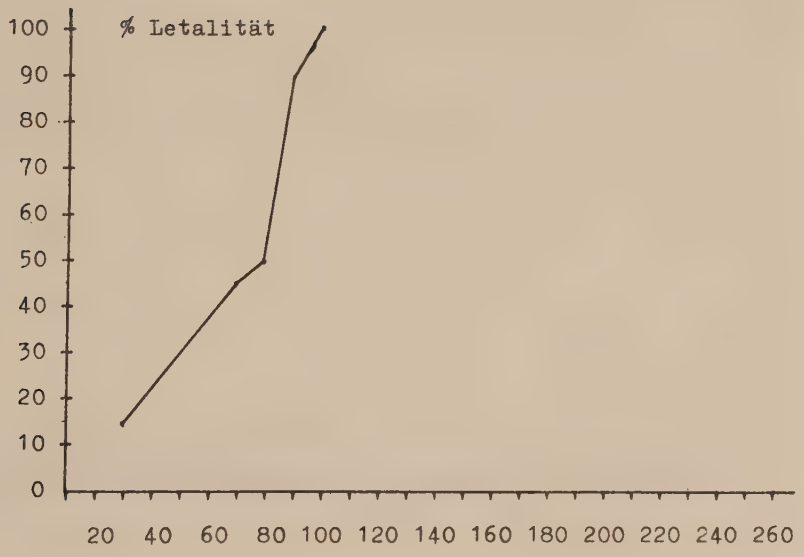
XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%



Anhang Abb. 12

Graphische Darstellung der Einzelergebnisse der Dosis-Wirkungs-Beziehung von

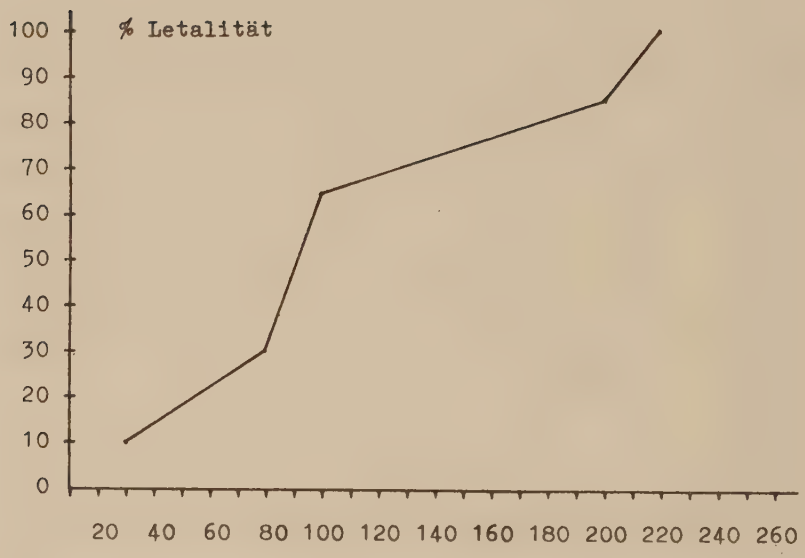
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg%



Anhang Abb. 13

Graphische Darstellung der Einzelergebnisse der Dosis-Wirkungs-Beziehung von

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg%



Anhang Abb. 14

Ermittlung der LD_{50}-Werte mittels Probit-Analyse

Datenverarbeitungsanlage der biometrischen Gruppe der medizinischen Abteilung der Hoechst AG.

XYLONEST^{R}- 3% - OCTAPRESSIN - o,33 mg% wird in nachfolgender Analyse als Präparat I, XYLOCAIN^{R}- 2% - EPINEPHRIN - 1,25 mg% als Präparat II bezeichnet.

Probit-Regression 5-, 5o-, 95- PER CENT DOSES, RANGES OF CONFIDENCE

Präparat I Versuchsnr. 8 Datum: 15.12.77

Spezies Maus Geschlecht: Fem. Applik: Administration

Dosis	Test Animals Total	Effect	%	Log. Dos.	Probab. Units	Gewichtung
155.ooooo	2o.	2.	1o.o	5.o43	3.756	5.38
16o.ooooo	2o.	3.	15.o	5.o75	4.o1o	6.72
18o.ooooo	2o.	6.	3o.o	5.193	4.476	11.62
2oo.ooooo	2o.	7.	35.o	5.298	4.622	12.69
22o.ooooo	2o.	15.	75.o	5.394	5.674	1o.63
24o.ooooo	2o.	19.	95.o	5.481	6.573	6.72
26o.ooooo	2o.	2o.	1oo.o	5.561	7.255	3.6o

Gleichung der Regressionsgeraden y = -28.1777 + 6.2861 x

2 Punkte der Regressionsgeraden

x1 = 5.o4	x2 = 5.56	(Log.Dos.)
= 155.oo	= 26o.oo	(Dos.)
y1 = 3.53	y2 = 6.78	(Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Gr.	Dosen	Obere Gr.
		D 5 = 15o.842	
(p=o.o5)	138.961		163.74o
(p=o.o1)	135.424		168.o16
(p=o.oo1)	131.431		173.121
		D 5o = 195.959	
(p=o.o5)	188.o52		2o4.199
(p=o.o1)	185.633		2o6.859
(p=o.oo1)	182.865		2o9.991
		D 95 = 254.57o	
(p=o.o5)	235.oo3		275.766
(p=o.o1)	229.17o		282.785
(p=o.oo1)	222.58o		291.157

Probit-Regression, 5-, 5o-, 95- PER CENT DOSES, RANGES OF CONFIDENCE

Präparat I + Valium Versuchsnr. 9 Datum: 15.12.77
Spezies Maus Geschlecht: Fem. Applik.: Administration

Dosis	Test Total	Animals Effect	%	Log. Dos.	Probab. Units	Gewichtung
3o.ooooo	2o.	2.	1o.o	3.4o1	3.8o7	4.75
8o.ooooo	2o.	6.	3o.o	4.382	4.496	12.69
1oo.ooooo	2o.	13.	65.o	4.6o5	5.381	12.55
14o.ooooo	2o.	16.	8o.o	4.942	5.841	1o.o5
16o.ooooo	2o.	17.	85.o	5.o75	6.o36	8.77
18o.ooooo	2o.	17.	85.o	5.193	6.o34	8.o9
2oo.ooooo	2o.	17.	85.o	5.298	5.99o	6.72
22o.ooooo	2o.	2o.	1oo.o	5.394	6.939	6.o4

Gleichung der Regressionsgeraden y = -1.741o + 1.517o x

2 Punkte der Regressionsgeraden

x1 = 3.4o	x2 = 5.39	(Log.Dos.)
= 3o.oo	= 22o.oo	(Dos.)
y1 = 3.42	y2 = 6.44	(Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Gr.	Dosen	Obere Gr.
		D 5 = 28.769	
(p=o,o5)	18.o78		45.782
(p=o,o1)	15.622		52.979
(p=o,oo1)	13.186		62.764
		D 5o = 85.o79	
(p=o,o5)	7o.488		1o2.689
(p=o,o1)	66.441		1o8.944
(p=o.oo1)	62.o34		116.683
		D 95 = 251.6o6	
(p=o.o5)	191.599		33o.4o7
(p=o.o1)	175.875		359.947
(p=o.oo1)	159.235		397.562

Probit-Regression, 5-, 5o-, 95- PER CENT DOSES, RANGES OF CONFIDENCE

Präparat II Versuchsnr. 1o Datum: 15.12.77
Spezies Maus Geschlecht: Fm. Applik.: Administration

Dosis	Test Animals Total	Effect	%	Log. Dos.	Probab. Units.	Gewichtung
1oo.ooooo	2o.	3.	15.o	4.6o5	3.966	8.o9
11o.ooooo	2o.	9.	45.o	4.7oo	4.878	12.32
12o.ooooo	2o.	11.	55.o	4.787	5.114	12.o1
13o.ooooo	2o.	16.	8o.o	4.868	5.829	8.77
14o.ooooo	2o.	2o.	1oo.o	4.942	7.o94	4.75

Gleichung der Regressionsgeraden y = -32.4754 + 7.9o74 x

2 Punkte der Regressionsgeraden

x1 = 4.61	x2 = 4.94	(Log.Dos.)
= 1oo.oo	= 14o.oo	(Dos.)
y1 = 3.94	y2 = 6.6o	(Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Gr.	Dosen	Obere Gr.
		D 5 = 92.875	
(p=o.o5)	84.975		1o1.5o9
(p=o.o1)	82.633		1o4.386
(p=o.oo1)	79.997		1o7.826
		D 5o = 114.351	
(p=o.o5)	11o.141		118.722
(p=o.o1)	1o8.85o		12o.13o
(p=o.oo1)	1o7.37o		121.785
		D 95 = 14o.793	
(p=o.o5)	13o.757		151.599
(p=o.o1)	127.753		155.164
(p=o.oo1)	124.353		159.4o7

Probit-Regression 5-, 5o-, 95- PER CENT DOSES, RANGES OF CONFIDENCE

Präparat II + Valium Versuchsnr. 11 Datum: 15.12.77
Spezies Maus Geschlecht: Fem. Applik.: Administration

Dosis	Test Animals Total	Effect	%	Log. Dos.	Probab. Units	Gewichtung
3o.ooooo	2o.	3.	15.o	3.4o1	4.o62	6.o4
7o.ooooo	2o.	9.	45.o	4.248	4.86o	12.32
8o.ooooo	2o.	1o.	5o.o	4.382	4.922	11.1o
9o.ooooo	2o.	18.	9o.o	4.5oo	6.186	1o.o5
1oo.ooooo	2o.	2o.	1oo.o	4.6o5	6.656	8.77

Gleichung der Regressionsgeraden y = -2.9937 + 1.95o9 x

2 Punkte der Regressionsgeraden

x1 = 3.4o x2 = 4.61 (Log.Dos.)
= 3o.oo = 1oo.oo (Dos.)
y1 = 3.64 y2 = 5.99 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Gr.	Dosen	Obere Gr.
		D 5 = 25.9o4	
(p=o.o5)	16.645		4o.313
(p=o.o1)	14.484		46.326
(p=o.oo1)	12.326		54.437
		D 5o = 6o.193	
(p=o.o5)	51.o82		7o.929
(p=o.o1)	48.514		76.683
(p=o.oo1)	45.694		79.291
		D 95 = 139.871	
(p=o.o5)	1o3.667		188.718
(p=o.o1)	94.353		2o7.348
(p=o.oo1)	84.586		231.289

Anhang Abb. 15

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse von RUNTE (51) für die Präparate

XYLESTESIN "Spezial"

Dosis	mg/kg	85	9o	1oo	11o	12o	13o	14o
Ausfälle	Tiere	2	4	9	11	14	18	2o
	%	1o	2o	45	55	7o	9o	1oo

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLESTESIN "Spezial"

Dosis	mg/kg	3o	6o	7o	8o	9o	1oo	11o
Ausfälle	Tiere	2	11	12	17	18	18	2o
	%	1o	55	6o	85	9o	9o	1oo

XYLESTESIN "Forte"

Dosis	mg/kg	85	9o	1oo	11o	12o	13o
Ausfälle	Tiere	4	6	7	9	16	2o
	%	2o	3o	35	45	8o	1oo

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLESTESIN "Forte"

Dosis	mg/kg	3o	6o	8o	9o	1oo	11o
Ausfälle	Tiere	4	7	13	14	18	2o
	%	2o	35	65	7o	9o	1oo

Anhang Abb. 16

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse von SIEGEL (52) für die Präparate

ULTRACAIN + Arterenol

Dosis	mg/kg	125	130	140	160	180	200	220	240
Ausfälle	Tiere	2	10	13	13	13	17	17	20
	%	10	50	67	67	67	83	83	100

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / ULTRACAIN + Arterenol

Dosis	mg/kg	35	75	90	100	125
Ausfälle	Tiere	2	6	10	16	20
	%	10	30	50	80	100

ULTRACAIN + Epinephrin

	mg/kg	120	130	140	160	180	200
Ausfälle	Tiere	3	3	7	13	13	20
	%	15	15	34	67	67	100

DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / ULTRACAIN + Epinephrin

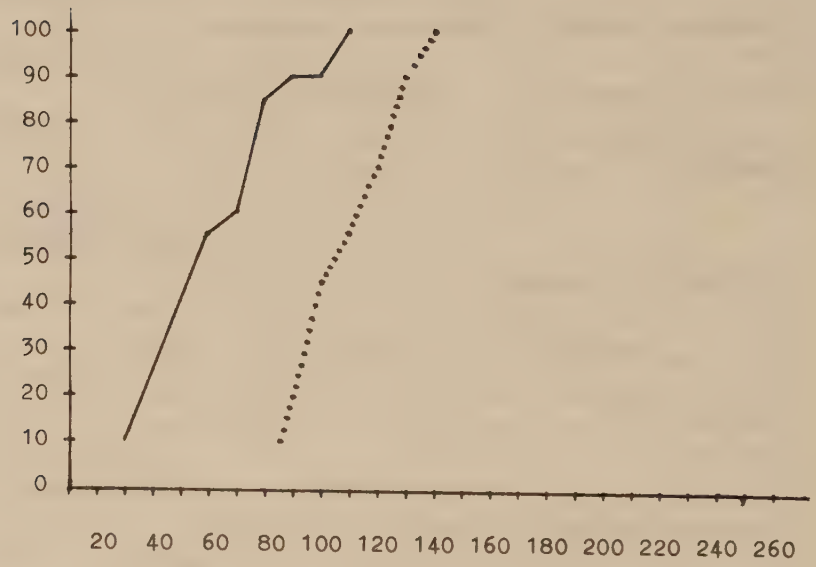
Dosis	mg/kg	35	75	100	125	150	175
Ausfälle	Tiere	3	4	6	15	19	20
	%	15	20	30	75	95	100

Anhang Abb. 17

Graphische Darstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen von

XYLESTESIN "Spezial" bzw.
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLESTESIN "Spezial"

..... ohne Prämedikation _____ mit Prämedikation

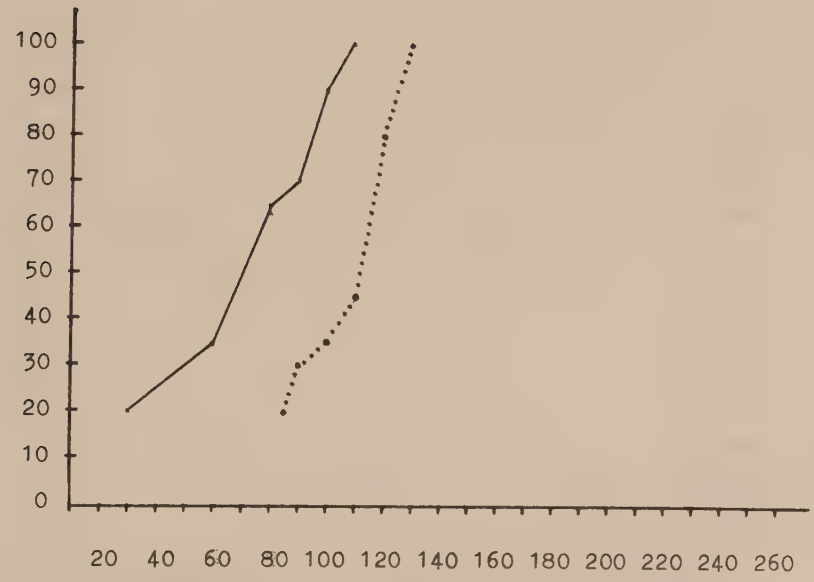


Anhang Abb. 18

Graphische Darstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen von

XYLESTESIN "Forte" bzw.
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / XYLESTESIN "Forte"

..... ohne Prämedikation _____ mit Prämedikation

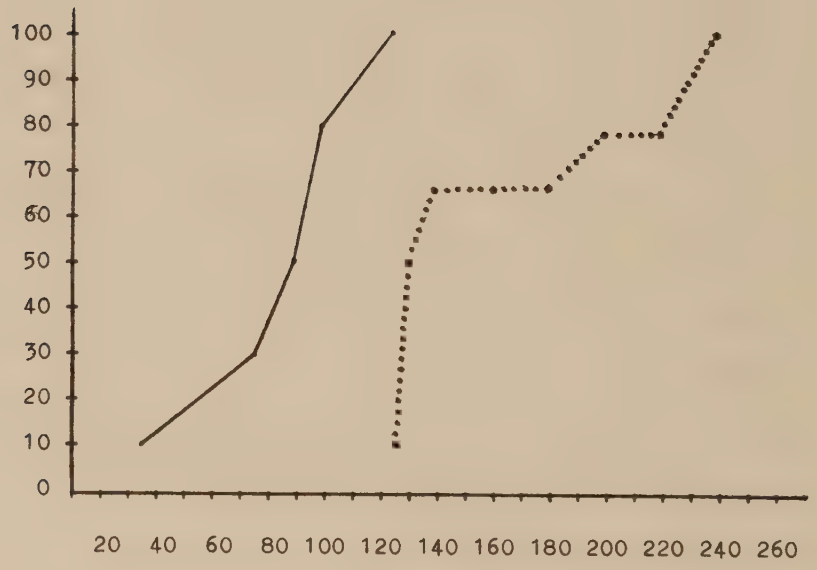


Anhang Abb. 19

Graphische Darstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen von

ULTRACAIN + Arterenol bzw.
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / ULTRACAIN + Arterenol

..... ohne Prämedikation _____ mit Prämedikation

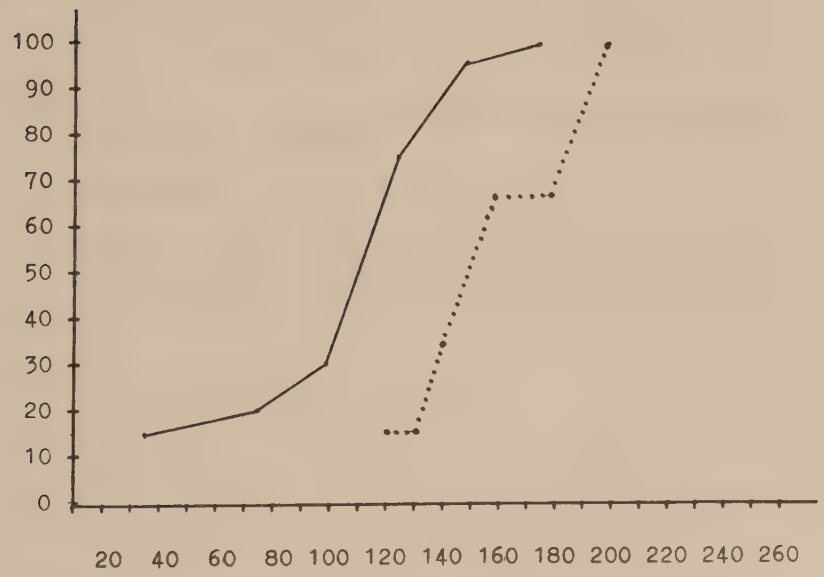


Anhang Abb. 2o

Graphische Darstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen von

ULTRACAIN + Epinephrin bzw.
DIAZEPAM (VALIUM^{R}) / ULTRACAIN + Epinephrin

..... ohne Prämedikation _____ mit Prämedikation



X. SCHLUSSWORT

Herrn Professor Dr. Horst Wörner danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für seine freundliche und hilfreiche Unterstützung, die mir im Verlaufe der Arbeit jederzeit zuteil wurde, sehr herzlich.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Arnold, der uns den Tierstall und die Laborräume des Anatomischen Institutes der Universität Tübingen großzügig überließ.

LEBENSLAUF

1948 Am 16. Dezember 1948 wurde ich, Wolfgang Reinhard Wünsche, in Braunau am Inn als Sohn des Kaufmanns Max Wünsche und dessen Ehefrau Ingeborg, geb. Piwetz, geboren

1954 Einschulung in die Volksschule in Königsberg/Bayern, dem damaligen Wohnsitz meiner Eltern.

1958 Eintritt in die Sexta des Gymnasiums in Haßfurt am Main.

1959 Wohnungswechsel meiner Eltern nach Wuppertal und Übertritt in das dortige math. naturwissenschaftliche Carl-Duisberg-Gymnasium.

1965 Wechsel auf das Gymnasium des Jugenddorf-Christophorus-Werkes in Oberurff.

1969 Reifeprüfung am 24. Juni 1969.

1971 Abschluß einer Banklehre bei der Commerzbank Stuttgart zum Bankkaufmann. Zum Wintersemester Immatrikulation im Fachbereich Biologie der Universität Tübingen.

1973 Beginn einer Zahntechnikerlehre.

1974 Erhalt eines Studienplatzes für Zahnmedizin an der Zahn-, Mund- und Kieferklinik in Tübingen.

1975 Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte.

1976 Zahnärztliche Vorprüfung in Tübingen.

1979 12. Juni Zahnärztliche Prüfung.